

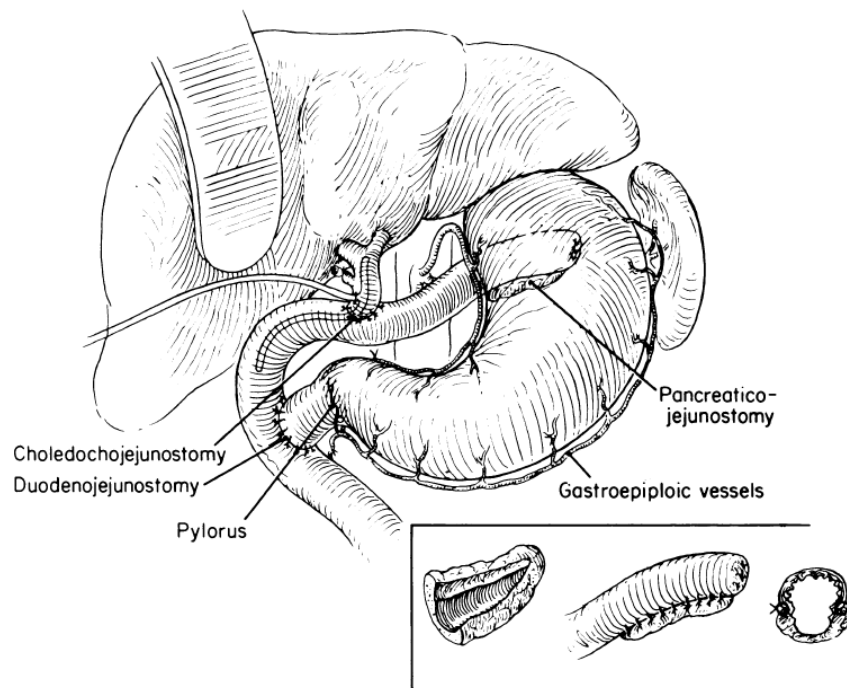
Smertebehandling ved kronisk pankreatitt: En kirurgisk problemstilling?

Formål

Hensikten med denne artikkelen er å tilby leseren oppdatert lesning på kirurgens rolle overfor kronisk pankreatitt, da dette lenge har vært et kontroversielt tema og da det meste av pålitelig litteratur på dette emnet har kommet først de seneste årene. Artikkelen er inndelt i fire deler, der man, som en egen del, har inkludert en kort omtale av de endoskopiske behandlingsalternativene. Dette fordi forståelse av de endoterapeutiske mulighetene er nødvendig for den videre forståelsen av kirurgens oppgaver.

Metode

Det er utført systematiske søk i PubMed på ordene *chronic pancreatitis*, *resection*, *drainage*, *endotherapy*, *splanchnicectomy*, *neurolysis* og *minimal change* i ulike kombinasjoner, og man har, av primærstudiene, benyttet alle RCT- studier og, av sekundærstudiene, tatt i bruk alle metaanalyser. Utover dette er systematiske oversiktsartikler med kritisk kildevalg samt artikler skrevet av ledende personer innen pankreaskirurgi studert og brukt, og man har prioritert nyere artikler fremfor eldre. Det samme kritiske kildesøket er ikke utført på *introduksjonsdelen* av denne artikkelen, da fokuset i artikkelen er ment å være på behandlingsalternativene ved kronisk pankreatitt, og ikke tilstandens patologi eller etiologi.



Longmire-Traverso prosedyren.
Hentet fra *Ann Surg* 1980; 192: 306-10.

Prosjektoppgave ved
Mohammad Ghotbi, stud.med., kull H04
E-mail: mohamgh@studmed.uio.no
Tlf: 99 50 99 32

Universitetet i Oslo

August 2009

Up from Earth's Centre through the Seventh Gate,
I rose, and on the Throne of Saturn sate,
And many Knots unravel'd by the Road,
But not the Master-Knot of Human Fate.

Avicenna (980-1037)
ofte omtalt som “oppfinneren av moderne medisin”

Innholdsfortegnelse

1. Introduksjon **side 6-13**

- 1- 1. Klassifisering og patofysiologi -
Akutt, kronisk eller akutt på kronisk? Eksisterer det en kontinuitet mellom disse?
- 1- 2. Smertefysiologi -
Hva gir smertene ved kronisk pankreatitt?
- 1- 3. Patologi
- 1- 4. Etiologi og sykdomsforløp_
Den juvenile, den senile og alkoholikeren
- 1- 5. Så hva sitter man igjen med?

2. Endoterapi - en god start **side 13-17**

- 2- 1. Strikturer - endoskopisk stentinnleggelse
- 2- 2. Intraduktale steiner - gir endoterapi noen ytterligere gevinst?
- 2- 3. Endoskopi eller kirurgi?
- 2- 4. Hva forteller dette kirurgen?
- 2- 5. Konklusjon

3. Kirurgiske alternativer - finnes det skånsom kirurgi? **side 17-28**

- 3- 1. Lønner det seg med ”enkel” eller utvidet kirurgi? Reseksjon eller drenasje?
- 3- 2. ”Pacemakeren” til kronisk pankreatitt
- 3- 3. Hvilken effekt har reseksjon på kjertelens endokrine og eksokrine funksjon?
- 3- 4. Operasjonsindikasjon og oppfølgingskriterier
- 3- 5. Resultater
- 3- 6. Diskusjon
- 3- 7. Konklusjon

4. Denervering - for de få **side 28-33**

- 4- 1. Denervering av pankreas -
Anatomi
- 4- 2. Denervering av pankreas -
Hvor skal man begynne?
- 4- 3. Resultater
- 4- 4. Diskusjon
- 4- 5. Konklusjon

5. Ordliste **side 33-36**

6. Litteraturliste **side 36-39**

Abstract

The pain syndrome in chronic pancreatitis is a difficult and not well understood phenomena. When the disease is so heterogonous to start with, one can not expect that one treatment modality alone can take the role of becoming the standard treatment of choice. Rather the goal should be to offer a set of choices, so as to suit the treatment to the specific case and to the solitary patient.

Chronic pancreatitis is a disease that the patient must expect to live with for many years, and this especially applies to patients in whom the disease debuts at an early age. Hence, if the patient experiences pain that makes opioid treatment prevalent, the surgeon should have a role in adjusting the treatment. In addition, toxic etiology, i.e. alcoholic pancreatitis, aught to make the doctor aware of the greater risk of pancreatitis associated complications, which inevitably makes the patient a surgical candidate.

ERCP is a good start, but has yet to show convincing long-term effects in any prospective trials. It still does provide symptom relief for many and should always be considered. It is here important though to know that endotherapy should not be offered as a first line of treatment for the simple reason of being the least harmful of the different invasive modalities, but only when the patient fulfils certain criteria's. These should, in my view, be: signs of obstructive type of chronic pancreatitis; when there is a presence of strictures, these should be positioned distally; preferably there should not exist multiple strictures ("chain of lakes"); there should not be any radiological findings suggesting the presence of an inflammatory mass in the pancreas; no pseudocysts without ductal communication; and no signs of malignancy.

Technically successful dilation of strictures does not necessarily correlate with symptom relief, and one should not hesitate to offer surgery if and when a patient, that has gone through a successful endotherapy, experiences persisting or relapse of symptoms.

With regards to pancreatic stones, it is possible to achieve good results with lithotripsy (ESWL), and one might also include endoscopic extraction of stone fragments. Though the stones ought to be positioned distally and not be larger than 10 mm.

Current knowledge suggests that, although ERCP is the treatment of choice in acute attacks of pancreatitis, the pain syndrome seen with chronic pancreatitis is to complex for it to be adequately addressed by endotherapy alone.

Recent research indicates that surgery provides more successful results, and that surgeons should take the role of cleaning up what is left behind from the gastroenterologists. Aiming the operation at the pancreatic head has proven to be important, but nothing suggests that more extensive surgery provides better results. The more organ sparing techniques have all shown exceptionally good results, where the majority of the patients, after years of follow-up in the latest randomized trials, have proven to be either symptom free or to have experienced substantial pain relief. The choice between pylorus sparing and duodenum sparing pancreatectomy, or the extended drainage techniques should lie in the hands of the surgeon performing the procedure, and the decision should be based on what the surgeon is most comfortable with. No studies suggest that either one of them provides better long-term results than the others. What is important though is *flexibility*, and that whoever performs the operation is willing to convert peroperatively to i.e. also include a longitudinal pancreaticojejunostomy when faced with extensive changes throughout the gland, to avoid manipulation of the portal vein system when observing portal vein occlusion with extensive shunting and formation of fundic and duodenal vareses, to include the common bile duct into

the anastomosis between the gland and the jejunum when suspecting possible postoperative complication with cholangitis, or to include the duodenum in the resection when there is affection of it.

With regards to the small subgroup of patients that present with a clinic compatible with chronic pancreatitis, but where there are few radiologic findings correlating to the clinical picture, one should be reluctant to perform extensive resective surgery, as is what some institutions seem to recommend. Denervation surgery can be an appropriate offer in these circumstances, but the position of this treatment modality is weakened by the fact that it still does not have any randomized trials to support it with. A possible explanation for the pain that these patients experience is extensive fibrosing of the gland and reduced elasticity, thus one should also consider some of the drainage procedures, such as the Partington-Rochelle or the V-shaped excision.

1. Introduksjon

Kronisk pankreatitt presenterer sjeldent et akutt, livstruende problem for pasienten. Den kroniske eksokrine og endokrine dysfunksjonen man gjerne forbinder med tilstanden kommer sent i forløpet, mens det er de intraktable, viscerale smertene som gjerne er det mest pressende problemet. Disse smertene minner initialt om dem man ser ved akutte betennelser i kjertelen, men vil over tid komme med hyppigere og tettere intervaller, inntil de hos noen utvikler seg til en kronisk smertetilstand.

Ikke-operativ, medikamentell behandling er hjørnesteinen i smertelindringen av disse pasientene, noe som bygger på hypotesen om at kronisk pankreatitt over tid leder til total fibrose av kjertelen og at pasienten således blir smertefri ("*burn-out*" fenomenet). Men pasienten løper en risiko for at hans kroniske tilstand fører ham inn i opioidavhengighet og de bivirkninger som følger langvarig behandling. Dessuten hevder enkelte kilder at oppimot 30-50 % av disse pasientene ikke oppnår adekvat smertelindring med konservativ behandling alene [15, 16, fra *denerveringskapittelet*]. Her har kirurgen tradisjonelt kommet inn i bildet, og ofte har dette vært med utgangspunkt i påviste anatomiske forandringer, som dilatert pankreasgang, pseudocyste eller en inflammatorisk masse. Alternativene kirurgen har hatt til disposisjon fra verktøykassen sin har vært endoskopisk eller kirurgisk dekompresjon av pankreasgangen og pankreasdrenasje, ulike grader av reseksjoner samt denervering.

1- 1. Klassifisering og patofysiologi - [12]

Akutt, kronisk eller akutt på kronisk? Eksisterer det en kontinuitet mellom disse?

Det eksisterer en debatt om hvordan man skal klassifisere de ulike kliniske bildene av kronisk pankreatitt. Mye av denne diskusjonen skyldes mangelen på forståelse av og innsikt i sykdommens patofysiologi og om *kronisk pankreatitt* definerer en homogen gruppe sykdommer eller om det er en fellesbetegnelse på flere tilstander.

Tradisjonelt har Marseille- definisjonen stått sterkt, og denne inndeler pankreatitt i 4 kliniske bilder: (1) akutt, (2) residiverende akutt (med anatomisk-/funksjonell restitusjon av kjertelen), (3) kronisk (med anatomisk-/funksjonell skade) og (4) kronisk med exacerbasjoner [4]. Denne klassifiseringen anser *kronisk* pankreatitt for å eksistere når det er irreversible forandringer i kjertelen, i motsetning til f. eks. kronisk hepatitt, som kun betegner en pågående tilstand. Marseille- klassifiseringen anser det heller ikke som nødvendig at det er en overgangsfase mellom den akutte og den kroniske tilstanden, men at f. eks. alkoholisk pankreatitt er en kronisk tilstand fra begynnelsen av, om enn med akutte exacerbasjoner. I og med at en så liten andel av dem som har et overforbruk av alkohol utvikler tilstanden, mindre enn 10 % ifølge enkelte kilder [9], så kan det ikke kun være mengden alkohol som spiller inn, og det er postulert av enkelte at kronisk pankreatitt heller er en tilstand enkelte er disponert for, og at alkoholen blir utslagsgivende.

Sarles, som forfattet den første Marseille- artikkelen, har utformet *hypersekresjonsmodellen* som holder ved denne klassifiseringen og beskriver hvordan enkelte kan være disponert for å utvikle kronisk pankreatitt uten at dette følger episoder med akutte betennelser. Peptidet lithostatine står sentralt i denne teorien (lithostatine H2 har en tendens til å polymerisere til fibriller, mens lithostatine H1 inhiberer dette). Pasienter som i utgangspunktet har en ubalanse i forholdet mellom steindannende og steinoppløsende proteiner utvikler pankreasvæske av høyere viskositet, som lett tetter igjen utførselsgangene (såkalte "proteinplugg"). Lithostatine- proteinene aktiveres av trypsin, og man har kunnet vise til økt utskillelse av dette enzymet og andre pankreatiske enzymer hos pasienter med kronisk

kalsifisert pankreatitt. Basallaminaet i utførselsgangene destrueres og det skjer et svinn av cellene her når de kommer i kontakt med proteinpluggene, noe som resulterer i at mer proteinrik væske og *kalsium* transuderer inn i gangene. Med tiden fører dette til kronisk pankreatitt med kalkavleiringer (fig. 1).

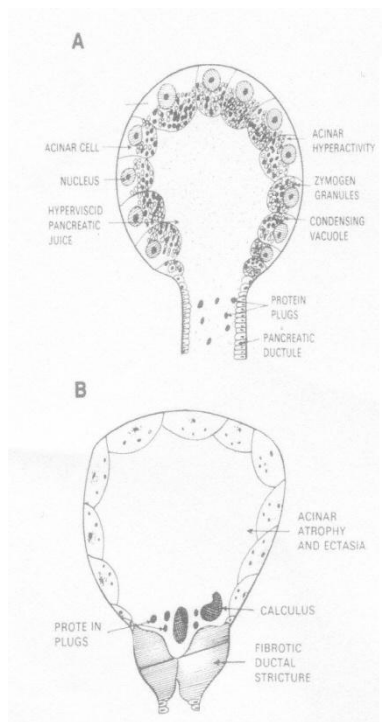
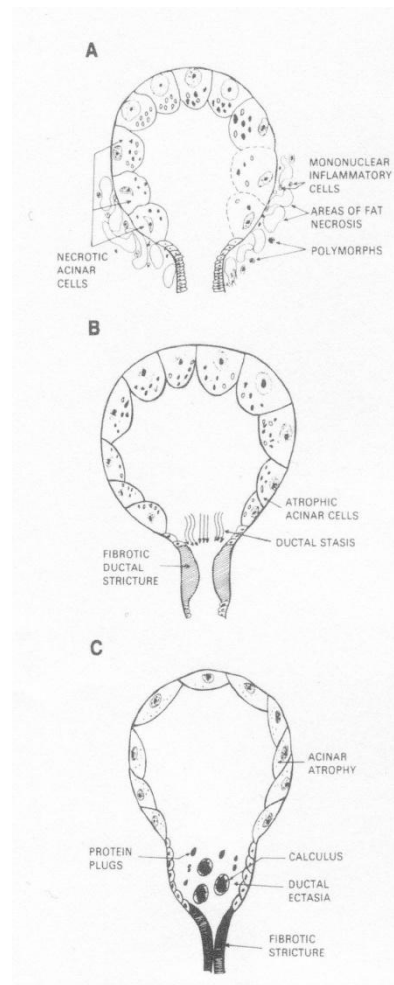


Fig. 1 til venstre:
Sarle's modell. (A) Tidlig fase i utviklingen av kronisk pankreatitt med hypersekresjon av høyviskøs væske og ubalanse mellom steindannende og steinopløsende proteiner. Figuren viser forstørrede nukleoli og økt antall vakuoler. (B) Sen fase med atrofi av acinus, striktur og ektasi av gangen samt proteinplugg.

Fig. 2 til høyre:
Kloppel og Maillet's modell. Akutt pankreatitt: (A) nekrosetadiet, (B) regenerasjons- og fibrosetadiet. Kronisk pankreatitt: (C) acinær atrofi, striktur og ektasi av gangen samt proteinplugg. Hentet fra *Postgrad Med J* 1995; 71: 67-70.



Kloppel og Maillet sin *nekrose- fibrose* modell utfordrer denne hypotesen om akutt og kronisk pankreatitt som to adskilte sykdomsentiteter. Ifølge deres teori vil akutte betennelser medføre periacinær fettnekrose, som med tiden omdannes til fibrose og på den måten skaper stase med påfølgende dannelse av proteinplugg og kalsiumavleiringer, samt svinn av cellene i utførselsgangene (fig. 2).

En velkjent studie ved Ammann et al. støtter nekrose- fibrose modellen, og de har i en kohortestudie, der de har fulgt og observert 254 pasienter i nesten 30 år, kunnet vise til signifikante forskjeller i sykehistorien til dem som etter endt oppfølging presenterte kroniske forandringer i kjertelen eller ikke. De observerte at pasientene som i utgangspunktet hadde normale funn ved pankreas (anatomisk og klinisk kjemisk), men som hadde akutte residiv med tettere intervaller samt klinisk mer alvorlige anfall, med tiden også hadde en signifikant større risiko for å utvikle irreversible forandringer, som kalsifisering og fibrose. Et bifunn var også at en større andel av dem som utviklet kronisk pankreatitt hadde komplikasjoner lokalisert til caput pancreatis, spesielt pseudocyster. Så med dette utgangspunktet anser de spesielt 2 risikofaktorer for å være utslagsgivende for progresjonen av pankreatitt fra en akutt til en kronisk tilstand; (1) insidensen og (2) alvorlighetsgraden av de akutte anfallene (samt en mulig 3. risikofaktor, som kan være utviklingen av komplikasjoner lokalisert til caput-regionen). Pasienter som har akutte anfall uten noen gang å utvikle kroniske forandringer i kjertelen, eller *akutt residiverende* pankreatitt ut fra Marseille- klassifiseringen, mener de at oftest har gallestensproblematikk som underliggende årsak [10].

En tredje teori, som tar sikte på å forene de to ovennevnte, anser *graden av skade* for å være nøkkelen til hvilken form pankreatitt tar. Milde skader av acini medfører at cellene her responderer med å produsere større mengder proteiner, med en evt. ubalanse i Lithostatine H1/H2 forholdet og en påfølgende avleiring av proteiner. Residiverende milde skader kan, i overensstemmelse med hypersekresjonsmodellen, føre til kronisk pankreatitt uten at pasienten opplever akutte anfall. Sterkere akutte betennelser med mer alvorlige skader vil derimot føre til nekrose av acinus og påfølgende fibrose; dette i henhold til nekrose- fibrose modellen.

Patogenesen ved *gallesteinspankreatitt* er gjerne mer åpenbar. I de sjeldne tilfellene der dette leder til kronisk pankreatitt, så ser man uniform nekrose av acini men bevart struktur i utførselsgangene der kalsifiserte proteinplugg og pankreassteiner er et sjeldnere funn.

Minimal change kronisk pankreatitt, også kalt small- duct disease, betegner en undergruppe pasienter der alvorlighetsgraden av smertene pasientene beskriver ikke er proporsjonal med de radiologiske og histologiske funnene. Det er spørsmål om nerveskade kan spille en større rolle ved denne tilstanden og at behandlingen således bør rettes mot dette (se avsnittet nedenfor) [13].

Apte et al. har beskrevet en egen patogenese for *alkoholisk* kronisk pankreatitt. Ifølge dem har cellene i acinus evnen til å metabolisere etanol. Den direkte toksiske effekten av metabolitten acetaldehyd samt aktiveringen av fordøyelsesenzymer kan igangsette direkte toksisk effekt på acinus, i tråd med nekrose- fibrose modellen. For øvrig postuleres det at residiverende nekroinflammasjon over tid vil aktivere såkalte *stellatceller*, som kan være en medvirkende faktor i fibroseringen av pankreas [11].

1- 2. Smertefysiologi - [1]

Hva gir smertene ved kronisk pankreatitt?

Tradisjonelt har teoriene om økt trykk i pankreasgangen samt økt aktivitet i kjertelens nociseptive nerver vært forklaringen på smertesyndromet, og de har vært utgangspunktet for utviklingen av behandlingsalternativer. Disse, samt flere medvirkende teorier, vil bli omhandlet nedenfor.

Teorien om nerveskade [2]

Elektronmikroskopiske undersøkelser har vist fokale områder med nerveskade og bortfall av nervehinne. Sammen med økt infiltrasjon av inflammatoriske celler, som man ser i områdene med kronisk pankreatittbetennelse, så vil disse nerveendene være eksponert for inflammatoriske mediatorer og pankreasenzymer som kan gi smertestimuli. Disse funnene ser man både ved den alkoholiske og idiopatiske formen for kronisk pankreatitt. For øvrig indikerer det økte uttrykket av nociseptive nevrotransmittorer, som substans P og calcitonin, at det både er økt størrelse og antall nerveender i kjertelen ved kronisk pankreatitt. (se for øvrig anatomidelen av *Denerveringskapittelet* for mer omtale av pankreaskjertelens nevroanatomy og nocisepjon).

Denne teorien mislykkes dog i å forklare ”burn- out” fenomenet ved kronisk pankreatitt, da nerveforandringene vedvarer til tross for at pasientene blir symptomfrie.

Teorien om økt trykk i kjertelen

Når man snakker om økt trykk i kjertelen, så snakker man om to typer trykkforøkelse; (1) økt trykk i pankreasgangen (2) og økt interstitielt trykk fordelt jevnt utover kjertelen. Disse kan sameksistere.

1) Hypotesen om økt trykk i kjertelens eksokrine utførselsganger, som forklaring på smertene, har dannet grunnlaget for de ulike *dreneringsprosedyrene* og, som vil bli forklart i større detalj senere i artikkelen, spesielt de endoskopiske teknikkene for drenering. Dette økte trykket kan vises indirekte billeddiagnostisk som en forstørret kjertelgang (> 6.5 mm i caput, > 5 i corpus og > 3 i cauda [3]) oppstrøms for en mistenkt obstruksjon og er det verktøyet man har brukt som utgangspunkt for utformingen av Cambridge- klassifiseringen av kronisk pankreatitt [3].

2) Den kronisk betente kjertelen har områder med økt fibroblastaktivitet og fibrose [5]. Denne fibrosen bidrar til å redusere vevselastisiteten og å redusere kjertelens ettergivelse ved sekresjon av dets eksokrine enzymer, et bilde som kan minne om kompartment- syndrom. Det er med utgangspunkt i dette at man forsøker behandling med enzymerstatning. Også kirurgisk dekompresjon, der man åpner langs hele pankreasgangens forløp, og den nylig utformede teknikken med *V-formet eksisjon* (se kirurgikapittelet), der man nærmest kløyver kjertelen, tar sikte på å redusere dette trykket.

Teorien om trykkforøkelse passer godt overens med "burn- out" fenomenet, da svinnet av lobuli og enzymproduserende acini, som er et sent bilde på kronisk pankreatitt, med tiden vil føre til redusert trykk i vevet.

Teorien om iskemi og oksidativt stress

En mulig medvirkende faktor er iskemi som følge av perfusjonssvikt sekundært til økt vevstrykk. Slik perfusjonssvikt kan bli mer utslagsgivende når pankreas blir stimulert til sekresjon. Oksidativt stress forekommer når det blir ubalanse mellom mengden frie radikaler og antioksidanter. Det er postulert at frie radikaler spiller en rolle i smerteproduksjonen ved kronisk pankreatitt, især under exacerbasjonene.

Hvilken rolle spiller de tilliggende organene?

Komplikasjoner som pseudocyster, galleveisobstruksjon og "groove pankreatitt" bidrar med å produsere smerter (sistnevnte er et distinkt patologisk og klinisk bilde der bindevevshypertrofi mellom caput pancreatis og duodenum medfører en rekke forstyrrelser som motilitetsforstyrrelser i og stenose av duodenum). Det er bl. a. postulert av Ammann et al. at smertesyndromets overgang fra akutte anfall til et konstant smertesyndrom, med eventuelle exacerbasjoner, er assosiert med utviklingen av, og lindres ved behandling av, slike komplikasjoner. I en kohortestudie, der de fulgte 207 pasienter med alkoholisk kronisk pankreatitt i gjennomsnittlig 17 år, fant de at man grovt sett kunne inndeले smertene ved kronisk pankreatitt i 2 former, type- A og type- B smerter [9]. Førstnevnte beskriver akutte smerteanfall av samme varighet som de akutte pankreatittene, etterfulgt av smertefrie intervaller på flere måneder. Alle pasientene i deres studie hadde en sykehistorie der de første smertene som ble beskrevet var av denne typen, men 116 (56 %) av dem utviklet *forlengede* smerteperioder, såkalt type- B mønster. Ved videre utredning av disse fant man at alle var kirurgiske kandidater, der 54 % av tilfellene skyldtes pseudocyster, 24 % cholestase og 14 % obstruksjon av pankreasgangen. De fleste gjennomgikk en eller annen form for kirurgisk drenasje av kjertelen og ble enten helt smertefrie eller gikk tilbake til et type- A mønster.

Ut fra denne erfaringen har de utformet en algoritme til bruk ved deres senter: (1) Type- A smerter behandles konservativt. (2) Pasienter som utvikler type- B smerter krever mer omfattende utredning for påvisning av pankreatittassosierte komplikasjoner, og de er stort sett kandidater for kirurgi. (3) Forebygging av Type- A smerter er først og fremst en medisinsk problemstilling og indikerer, i et tidlig stadium av tilstanden, at alkoholabstinens vil hindre smerteanfallene fra å komme tilbake. Unntaket er sentraliserte/psykogene smerter eller pillemisbruk [9, 10].

Sentraliserte/sentralnervøse smerter og somatiske smerter

Det kroniske smertesyndromet vil over tid også gi sentraliserte smerter. Disse pasientene vil da ha en lavere smerteterskel samt allodyn. For øvrig hevder enkelte at den kroniske betennelsen over tid også vil lede til somatiske smerter ved at omkringliggende vev og ryggmuskulatur også blir affisert [24, fra *denerveringskapittelet*]. Dette kompliserer behandlingen, og spørsmålet er om kirurgisk behandling spesifikt rettet mot pankreas er riktig behandling for disse pasientene?

1- 3. Patologi [5]

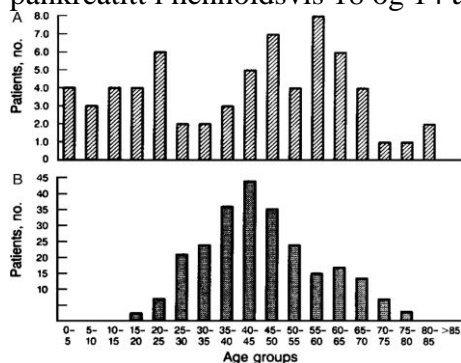
Kronisk kalsifisert pankreatitt er den vanligste formen. Den har en fast konsistens og mangler det typiske lobulære utseende. Ekte cyster og pseudocyster er vanlige funn.

Mikroskopisk ser man store områder med irregulær fibrose der de eksokrine elementene er fraværende i antall og mindre i størrelse. I de fibrotiske områdene for øvrig ser man aktive fibroblaster sammen med infiltrater av lymfocytter, plasmaceller og makrofager, spesielt rundt gjenlevende lobuli. Kjertelgangene inneholder en variabel mengde kalsifisert, høyviskøs, proteinrik væske.

1- 4. Etiologi og sykdomsforløp - Den juvenile, den senile og alkoholikeren

Denne artikkelen vil ikke omhandle de sjeldne årsakene til kronisk pankreatitt, som hyperkalsemi og hyperparathyroidisme, eller autoimmune tilstander, som Sjögrens syndrom, men først og fremst fokusere på de 2 årsakene som utgjør bortimot 95 % av tilfellene; alkoholisk- (65- 85 %) og idiopatisk (10- 30 %) kronisk pankreatitt [7, 9].

En viktig publisasjon fra Mayo- klinikken har tatt et dypdykk i etiologien ved kronisk pankreatitt og fulgt 66 pasienter med idiopatisk- og 240 pasienter med alkoholisk kronisk pankreatitt i henholdsvis 18 og 14 år (gjennomsnittlig) [7]. Styrken til denne artikkelen ligger



i de strenge inklusjonskriteriene, der langt lavere nivåer for alkoholkonsum (50 gram ren alkohol pr. dag) enn det som er standard grense (80 g/d) ble brukt som øvre grense for å inkludere pasienter i gruppen med idiopatisk pankreatitt.

Aldersfordelingen ved symptomdebut (stort sett smerter) hos pasienter med idiopatisk CP (n= 66) (A) og alkoholisk CP (n= 249) (B).

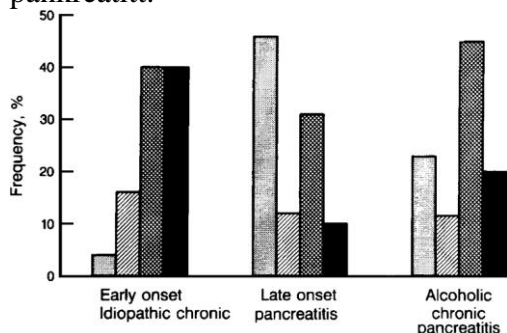
Hentet fra *Gastroenterology* 1994; 107: 1481-7.

Med utgangspunkt i en rekke parametere har de kunnet vise til viktige forskjeller mellom disse to gruppene. Den idiopatiske gruppen kunne inndeles i 2 undergrupper, der en

andel viste høyest prevalens i 2. tiår med median alder 19 år (*juvenil kronisk pankreatitt/JCP*) og den andre andelen pasienter i 5. og 6. tiår med median alder 56 år (*senil kronisk pankreatitt/SCP*). Blant dem med alkoholisk etiologi (*ACP*) var medianalderen 44 år ved symptomdebut (se fig).

Kjønnsfordelingen var forskjellig i gruppen med alkoholisk pankreatitt (menn: 72 %; kvinner: 28 %), mens det var lik fordeling i begge undergruppene av idiopatisk pankreatitt.

I JCP- og ACP- gruppene var smerter en sentral del av tilstanden, noe den ikke var i SCP- gruppen. Blant pasienter med alkoholisk kronisk pankreatitt hadde 33 % enten ingen smerter eller mild smertetilstand, mens 47 og 20 % hadde henholdsvis moderate og sterke smerter, altså en overvekt av moderate smerter. Blant pasienter med den juvenile formen hadde over 40 % sterke smerter. I den senile gruppen var bildet motsatt; kun 10 % hadde sterke smerter, mens nesten 50 % av pasientene ikke var plaget av smerter i det hele tatt. Med tiden ble disse smertene mindre betydelige i alle gruppene. 2/3 av pasientene i alle tre gruppene rapporterte symptomfrihet ved endt oppfølging, men tiden det tok til de var smertefrie var rundt 15 år for pasienter med enten alkoholisk eller senil form for pankreatitt og 27 år ved den juvenile formen, dvs. signifikant lengre. Man fant for øvrig en sammenheng mellom alkoholabstinens og fraværet av smerter i gruppen med alkoholisk forårsaket kronisk pankreatitt.



Alvorlighetsgraden av smertene ved symptomdebut hos pasienter med tidlig debut idiopatisk CP/JCP (n= 25), sen debut/SCP (n= 41) og alkoholisk CP (n= 249). Første søyle i hver gruppe= ingen smerter, andre søyle= milde-, tredje søyle= moderate-, fjerde søyle= sterke-. Hentet fra *Gastroenterology* 1994; 107: 1481-7.

Ved diagnosetidspunktet presenterte rundt 10 % i ACP- gruppen og rundt 20 % i SCP- gruppen eksokrin- eller endokrin dysfunksjon, mens dette var helt fraværende i JCP- gruppen.

Det var også signifikante forskjeller mellom alle tre gruppene i tiden det tok fra diagnosetidspunktet til utviklingen av kalsifisering av kjertelen. Hos pasienter med alkoholisk pankreatitt kunne man forvente kalsifisering allerede i 1. tiår etter diagnosetidspunktet, mens dette først dukket opp i 2. og 3. tiår for henholdsvis senil- og juvenil type idiopatisk pankreatitt.

Hva gjelder eksokrin dysfunksjon, fremtrådte dette tidlig i 2. tiår ved både alkoholisk- og senil kronisk pankreatitt, uten signifikante forskjeller mellom dem. Dette er tidligere enn hva man observerte ved den juvenile formen, der eksokrin insuffisiens gjorde seg gjeldende først sent i 3. tiår. Sammenlikner man med tiden det tok til pasientene ble symptomfrie, så samsvarer disse med eksokrin dysfunksjon, og ifølge denne studien er det således en sammenheng mellom den eksokrine dysfunksjonen og bortfall av smerter

Også med tanke på diabetes mellitus, så observerte man dette tidligere i de to første gruppene. Men pasientene med den senile formen utvikler dette tidligere enn alle andre; sannsynligvis fordi eldre har flere risikofaktorer enn resten av den generelle befolkningen for å utvikle diabetes.

Risikoen for komplikasjoner var langt høyere ved den alkoholiske formen enn ved idiopatisk kronisk pankreatitt (over 40 % mot 20- 30 %). Risikoen for utvikling av pseudocyster var 27 % ved den førstnevnte formen og ca. 15 % ved den andre. En fant også at insidensen av pankreascancer var 2 % i alle gruppene.

Forventet levetid er 72 år ved alkoholisk kronisk pankreatitt, ut fra denne studien, og

80 år ved idiopatisk kronisk pankreatitt. Det skal her nevnes at det ikke var grunnsykdommen eller komplikasjoner relatert til denne som var den primære dødsårsaken i førstnevnte gruppe, men livsstilsproblemer og andre alkoholassosierte sykdommer [7].

Lankisch et al. motstrider noen av disse funnene og fant i sin studie at det etter 10 års oppfølging av 318 pasienter (alkoholisk etiologi: 228; ikke- alkoholisk-: 90) var lik andel symptomfrihet, rundt halvparten, i begge gruppene. De anser derfor ikke etiologien for å være av betydning for prognosen.

De fant for øvrig kun sammenheng mellom eksokrin insuffisiens og symptomlettelse i gruppen med alkoholisk pankreatitt [8].

Ammann et al. postulerer at juvenil idiopatisk kronisk pankreatitt i grunnen faller inn under den hereditære formen for kronisk pankreatitt, men at den mangler klinisk evidens på arv. 16 av pasientene i en av deres oppfølgingsstudier, som initialt ble ansett for å ha denne formen for kronisk pankreatitt, ble siden funnet å ha trypsinogen genemutasjon.

For øvrig fant de i en annen studie, der fokuset var på alkoholisk kronisk pankreatitt, at over 80 % av pasientene deres var smertefrie innen 10 år fra første symptomdebut. De fant en sammenheng mellom pankreasinsuffisiens og symptomfrihet og således en støtte oppunder burn- out teorien [9].

1- 5. Så hva sitter man igjen med?

Som en oppsummering kan man ut fra Mayo- artikkelen forestille seg ulike sykdomsforløp for de forskjellige typene kronisk pankreatitt. Yngre pasienter som fremlegger et sykdomsbilde forenlig med pankreatittlignende smerter, og hvor man ikke mistenker alkoholmisbruk, kan forvente å måtte leve med slike plager i lang tid; langt utover det som er akseptabelt for opioidbehandling, hvis smertene blir av en slik art at de krever dette. På motsatt side av spekteret har man dem som debuterer i høy alder, som i liten grad vil være smertepåvirket, men som har raskere progresjon av tilstanden med tidlig behov for substitusjonsbehandling for å erstatte pankreaskjertelens manglende funksjon. Tilbakeholdenhet med kirurgisk intervensjon overfor disse pasientene kan være forsvarlig, og konservativ behandling bør være normen. Pasienter som utvikler kronisk pankreatitt som følge av overforbruk vil være smertepåvirket, men i mindre grad enn pasienter med den juvenile formen, og de vil ha rask forringing av grunntilstanden, økt innsidens av komplikasjoner og derfor ha behov for hyppigere utredninger samt ha andre plager assosiert sitt overforbruk.

Videre er det interessant at Ammann sin gruppe fant at pankreatittassosierte komplikasjoner lokalisert i caput- regionen var en risikofaktor for residiv av akutte anfall og for utvikling av kronisk pankreatitt. Dette er nemlig tatt opp som en viktig risikofaktor også av andre og er utgangspunktet for teorien om caput pancreatis som ”pacemakeren” for tilstanden (omtales videre i *kirurgikapittelet*).

2. Endoterapi - en god start

Endoterapi bygger på tesen om at hovedparten av smertene ved kronisk pankreatitt skyldes trykkforøkelse i kjertelens hovedgang (main pancreatic duct/MPD) og hensikten med behandlingen er å lette det intraduktale trykket. Dette oppnås ved enten sfinkterotomi, steinekstraksjon, ballongdilatasjon av strikturer eller stentinnleggelse, og ofte følger endoterapien sjokkbølgeterapi (extracorporeal shock-wave lithotripsy/ESWL).

2- 1. Strikturer - endoskopisk stentinnleggelse

Stentbehandling har hatt spesielt høy nytteverdi ved: 1) åpning av strikturer i hovedgangen (MPD), 2) transpapillær drenering og dekompresjon av pseudocyster som kommuniserer med MPD, 3) stein i MPD, der sjokkbølgeterapi har sviktet og en ønsker å omgå obstruksjonen og 4) dekompresjon av Santorini- gangen via papilla minor ved pankreas divisum [3].

Komplikasjonene relatert til denne terapien er stentokklusjon, stentmigrasjon, duodenitt som følge av distal migrasjon, abscessdannelse, perforasjon av pankreasgangen, og post- stentsmerter med forhøyede amylaseverdier ("post-ERCP pankreatitt").

Benigne strikturer i MPD ved kronisk pankreatitt ses som enten akutte eller kroniske komplikasjoner, der de akutte ofte skyldes kompresjon av gangen sekundært til ekspansive inflammatoriske tumorer, mens de kroniske følger inflammasjon og fibrose.

Siden pasienter med kronisk pankreatitt har en høyere risiko for utvikling av pankreascancer, så skal man aldri utelukke malignitet når man møter på strikturer. Fraværet av kalsifikasjoner, eksokrin insuffisiens og påvist ved børstecytologi anses for å være selvstendige risikofaktorer for malignitetsutvikling ved kronisk pankreatitt. Man bør derfor ha lav terskel for å gjøre endoskopisk ultralydundersøkelse (endoscopic ultrasonography/EUS) og inkludere evt. FNA i undersøkelsen [4].

De ideelle kandidatene for stentinnleggelse er pasienter med symptomatisk kronisk pankreatitt der man finner en enkelt striktur i MPD lokalisert i caputregionen. Derimot er det vanskelig å drenere en pankreasgang med striktur i cauda eller multiple, såkalte "chain of lakes", strikturer [4].

Målet er å få lagt inn største mulige stent, da disse også holder seg på plass lengre, men det er også et spørsmål om et flere *antall* stenter kan gi bedre drenering og holde gangen åpen lengre. Costamagna et al. har testet ut dette i en intervensjonsstudie rettet mot pasienter som alle hadde hatt tilbakefall av strikturer tross multiple terapier. 19 pasienter fikk innlagt opptil 4 stenter i MPD etter at strikturen var ballongdilateret. Stentene ble så tatt ut etter 5- 12 mnd., og kun 1 (5.5 %) av 19 hadde tilbakefall umiddelbart etter dette. Etter mer enn 3 års oppfølging hadde kun 2 (10.5 %) av 19 refraktære strikturer, som altså ikke hadde latt seg behandle, mens 16 (84 %) av 19 var helt symptomfrie. Forfatterne påstår også at man ved å plassere multiple stenter både reduserer risikoen for stentmigrasjon og for stentokklusjon (de fant i denne studien at kun 3 % av stentene hadde proksimal migrasjon) (se for øvrig fig. 1) [5].

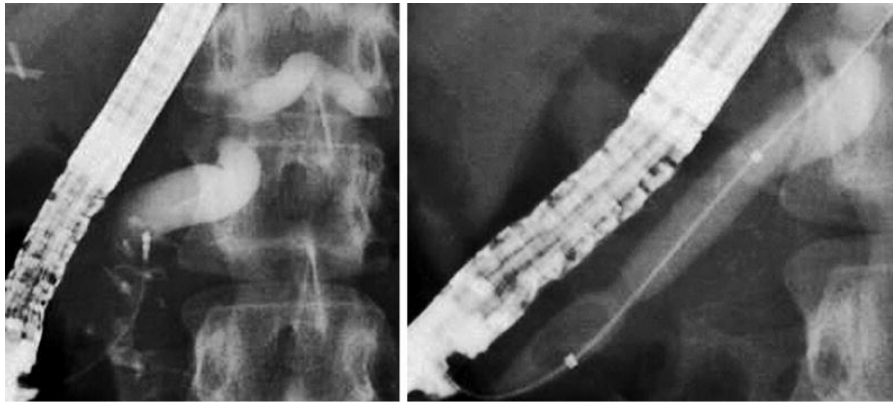


Fig. 1:
MPD før og etter ballongdilatasjon av striktur.
Hentet fra *Endoscopy* 2006; 38: 254-9.

2- 2. Intraduktale steiner - gir endoterapi noen ytterligere gevinst?

Pankreassteiner forekommer hos 20- 60 % av pasientene med kronisk pankreatitt [6]. De kan enten være røntgenologisk synlige (kalsifiserte) eller usynlige, og dette har en viss betydning for muligheten man har for å endoskopisk fjerne dem. De ikke- kalsifiserte kan ofte ekstraheres uten først å gjøre sjokkbølgeterapi (ESWL), mens de kalsifiserte steinene oftere vil være innvevd i pankreasgangens vegg eller ligge bak strikturer og på den måten umuliggjøre ekstraksjon uten først å ha gjennomført ESWL. Den tekniske suksessraten er relativt høy (over 80 %) og oppimot like høy andel av pasientene som gjennomgår terapien blir smertefrie [4].

Standardregimet for behandlingen av obstruerende steiner i MPD har vært sjokkbølgeterapi etterfulgt av endoskopisk ekstraksjon av steinfragmentene. Begrensningen for endoterapien, hva gjelder steinekstraksjon, er størrelsen på steinene (> 10 mm), plasseringen (caput/corpus) og tilstedeværelsen av samtidige strikturer. ESWL hjelper til med å omgå disse problemene.

En nylig publisert metaanalyse, som har studert effekten av ESWL sammen med endoterapi fra 17 studier, som samlet inkluderte 588 pasienter, konkluderer med at dette behandlingsregimet er en effektiv måte å fjerne steiner på og at det gir god symptomlindring [9].

De fleste komplikasjonene man ser ved denne behandlingen er forbundet med endoskopidelen, mens komplikasjonene ved ESWL nærmest er neglisjerbare og dreier seg først og fremst om lavgradig, subklinisk betennelse med noe forhøyede amylaseverdier. En interessant problemstilling er derfor nødvendigheten av endoskopisk ekstraksjon som en systematisk del av terapien.

Hittil har kun én randomisert studie tatt for seg denne problemstillingen. Dumonceau et al. randomiserte 55 pasienter til ESWL alene (n= 26) og ESWL kombinert med endoterapi (n= 29) og fant at begge gruppene hadde signifikant bedring av symptomene 2 år etter behandling, og at kun 10 (38 %) og 13 (45 %) av pasientene i de respektive gruppene hadde hatt tilbakefall av smerteanfall. Antallet smerteanfall pr. år var redusert med gjennomsnittlig 3- 4 i begge gruppene, og begge gruppene hadde også reduksjon i MPD- diameter på gjennomsnittlig 1.7 mm. Ingen av disse funnene var signifikant forskjellige mellom gruppene, og en kan ledes til å anta at den ekstra gevinsten man får fra å drenere gangen etter sjokkbølgeterapi ikke er så stor at dette skal være en absolutt del av regimet. Spesielt når samme studie viste at kostnadene ble tredoblet når man la til endoterapi som en del av behandlingen [8].

2- 3. Endoskopi eller kirurgi?

Kun to RCT- studier har forsøkt å sammenlikne endoskopisk drenasje med kirurgi. Man må være oppmerksomme på et par viktige poenger før man kan vurdere disse. For det første er endoskopisk drenasje av pankreasgangen ved pankreatitt, der det eksisterer kroniske forandringer i kjertelen annet enn dilatasjon av MPD oppstrøms for obstruksjonen, stadig mer kontroversiell behandlingsalternativ. Flere nyere teorier om kronisk pankreatitt tilsier mer aggressiv tilnærming og understreker strenge kriterier for endoterapi alene. Dette omtales i større detalj i senere kapitler.

Dite et al. framla en studie i 2003 som illustrerer resultatene fra 5 års oppfølging av pasienter som ble randomisert til enten endoterapi (n= 36) eller kirurgi (n= 36). Inklusjonskriteriene var i all vesentlighet intraktable smerter tross langvarig konservativ behandling og mistenkt obstruksjon av MPD. Eksklusjonskriteriene var tidligere ERCP samt malignitetsmistanke.

Den endoskopiske terapien besto av sfinkterotomi hos alle pasientene med tillegg av stentinnleggelse hvis strikturer (52 %) og steinekstraksjon hvis steiner (23 %) (ESWL var ikke en del av dette regimet). Pasientene som fikk innlagt stent byttet disse hver 2.-4. mnd. i totalt 12-24 mnd. Den kirurgiske behandlingen ble tilpasset den enkelte pasient; med reseksjon hvis lokalisert betennelse (Whipples, Beger eller distal reseksjon, alt etter lokalisasjon) og drenasje hvis utbredte forandringer (Partington-Rochelle). Dette resulterte i at det ble utført reseksjon i 80 % og drenasje i 20 % av de kirurgiske tilfellene.

Initialt var resultatene med tanke på symptomlettelse ganske like for de to gruppene, men kun den kirurgiske gruppen opprettholdt dette. Etter 5 år kunne forfatterne vise til 15 % total symptomlettelse og 46 % delvis lettelse blant dem som hadde gjennomgått endoterapi, mens ratene var høyere for den andre gruppen, med 33 % total- og 52 % delvis lettelse. 12 (34 %) i endoterapigruppen og 14 (38 %) i kirurgigruppen hadde utviklet diabetes mellittus ved endt oppfølging. Det var forøvrig større vektoppgang blant pasientene som gjennomgikk kirurgisk behandling, og med utgangspunkt i dette og de bedre resultatene for smertelindring, så konkluderer forfatterne med at kirurgi er et bedre behandlingsalternativ for pasienter med kronisk pankreatitt [1].

Denne studiens svakhet er de svært ukritiske inklusjonskriteriene som ble brukt. Det er høyt usannsynlig at resultatene ved endoskopisk drenasje kan sammenliknes med dem man får ved reseksjonsprosedyrer som Whipple's, da disse er helt ulike behandlinger. Dessuten kan en undres på om endoterapi var adekvat behandling til å begynne med, ettersom 80 % av pasientene som var randomisert til kirurgi ikke var skikket for enkel drenasjeteknikk. Til sist kan det nevnes at pasientene som fikk påvist stein ikke gjennomgikk sjokkbølgeterapi før steinekstraksjonen, noe som også er kritikkverdi.

En mer nylig publikasjon fra Amsterdam har tatt større hensyn til dette og inkluderte kun pasienter med distal striktur (dvs. i caput- regionen) uten inflammasjonsforandringer i kjertelen. Pasientene som var planlagt for kirurgi (n= 20) gjennomgikk kun enkel drenasjeteknikk (Partington-Rochelle), mens pasientene i endoterapigruppen (n= 19) alle fikk gjort en sfinkterotomi og videre ballongdilatasjon og stentinnleggelse, eller steinekstraksjon etter ESWL, ved behov. Totalt i begge gruppene viste preoperative billedundersøkelser intraduktale steindannelser hos 34 (87 %) av 39 pasienter, hvorav 27 hadde multiple steiner (gjennomsnittstørrelse på steinene var 10 mm). MPD-obstruksjon i endoterapi- gruppen skyldtes striktur i kombinasjon med stein hos 15 pasienter (79 %), stein alene hos 3 (16 %) og striktur alene hos 1 (5 %). De totalt 16 pasientene i denne gruppen som hadde strikturer

gjennomgikk stentinnleggelse med skifte hver 3. mnd. inntil man kunne passere kontrastvæske gjennom gangen uten motstand, og man oppnådde å oppløse strikturen hos 50 % av pasientene etter endt oppfølging. Samlet sett var den tekniske suksessraten i endoterapigruppen var 53 %; 4 pasienter måtte konverteres til kirurgi grunnet intraktable smerter. 5 pasienter hadde komplikasjoner som følge av stentinnleggelse; pankreatitt hos 4 og cholecystitt hos 1 (undertegnede antar at "cholecystitt" i dette tilfellet betegner den klinisk mer korrekte termen "cholangitt").

Av de 20 pasientene som ble planlagt for kirurgi måtte 2 konverteres til også å inkludere reseksjon. 1 gjennomgikk Whipple's og 1 Frey; førstnevnte grunnet peripankreatisk inflammasjon, mens sistnevnte grunnet behovet for steinekstraksjon. Alle anastomosene forble patente under oppfølgingen, og således var den tekniske suksessraten 100 %.

Ved endt oppfølging rapporterte 32 % pasienter i endoskopigruppen og 75 % i kirurgigruppen signifikant symptomlettelse (målt ut fra "Izbicki- smerteskår"; se neste kapittel) [2].

2- 4. Hva forteller dette kirurgen?

Studien fra Amsterdam har dessverre for kort oppfølgingstid (2 år) til at en skal kunne si noe sikkert om behandlingseffekten de ulike terapiformene har gitt for pankreatitten. Men forfatterne lister opp tre årsaker til at kirurgi gir bedre resultater:

1) Endoskopisk drenasje av pankreaskjertelens hovedgang er nettopp dette; drenasje av hovedgangen, uten å lette trykket oppstrøms for *sidegrenene*. Dette oppnås lettere ved kirurgi, og man kan ved kirurgi også sikre drenasje langs hele MPD's lengdeakse.

2) For øvrig observerte forfatterne mindre suksessrate ved endoterapi (53 %, mot 100 % ved kirurgi) og en tendens til tilbakefall av strikturer som var løst og gjendannelse av steiner etter steinekstraksjon. Her kan også nevnes en mulig økt risiko for å danne strikturer etter ERCP.

3) Jamført *introduksjonsdelen* av denne artikkelen, er det tvilsomt at det kun er trykkforøkelse i hovedgangen som forårsaker smertene man ser ved kronisk pankreatitt, men sannsynligvis også en jevn trykkforøkning i kjertelen. Ved å åpne pankreaskapselen under kirurgi kan det godt tenkes at man også adresserer dette problemet, noe man ikke gjør ved endoterapi.

2- 5. Konklusjon

Endoterapi bør opprettholdes som tilbud til pasienter som har smertelager sekundært til kronisk pankreatitt, fordi dette er en skånsom teknikk. Når også en signifikant andel av pasientene blir langsiktig smertefrie, så bør endoterapi anses for å være en god start på behandlingen. Flere sentere har valgt å opprettholde dette tilbudet som førstelinjebehandling eller til utredning, til tross for de gode resultatene man har oppnådd med kirurgien den seneste tiden, og de anbefaler endoterapi først og at kirurgene tar over de tilfellene som ikke lar seg løse [10, 11].

Dessverre er det få randomiserte studier som sammenlikner de ulike tilbudene pasientene har med hverandre, og man må avvente flere studier med oppfølgingstid på opptil 5 og 10 år for å si noe mer sikkert, da dette er den tiden det tar for kronisk pankreatitt til å utvikle seg til en end- stage tilstand. Mye tyder dog på at, selv om ERCP er det foretrukne behandlingsalternativet ved akutte anfall av pankreatitt, så er smertesyndromet ved kronisk pankreatitt for komplekst til at endoterapi kan anses for å være adekvat behandling.

3. Kirurgiske alternativer - finnes det skånsom kirurgi?

Ettersom to RCT-studier har vist bedre langsiktig smertelindring ved operativ behandling sammenliknet med endoskopisk dekompresjon, så sier det seg selv at tilbudet om kirurgi må finnes, om enn som reserveplan.

Endoskopisk drenasje og ESWL er ansett for å være tilbørlige terapeutiske alternativer ved pankreatiske abnormaliteter begrenset til kjertelens hovedgang, men dette er sjeldent tilfellet [18]. For øvrig vil komplikasjoner som stentokklusjon og stentdislokasjon nødvendiggjøre lang behandling med restenting ca. hver 3- 5. mnd., noe som kan anses akseptabelt ved en tilgrunnliggende malign tilstand, men som er lite forsvarlig tilbud til pasienter med kronisk pankreatitt. Legger man til det faktum at man med endoterapi alene fratas muligheten til å gjøre god malignitetsutredning, så ser man hvilke fordeler kirurgi gir.

3- 1. Lønner det seg med “enkel” eller “utvidet” kirurgi? Reseksjon eller drenasje?

Tradisjonelt når det har vært indikasjon for operasjon, så har det vært snakk om reseksjonskirurgi, og Whipples er den prosedyren man gjerne har tydd til.

Zollinger appliserte for første gang i 1954 ideen om *kirurgisk drenasje* og dekompresjon av pankreasgangen i klinikken via en terminoterminal pankreatikojejunostomi, som hadde den fordelen at den ikke forstyrret kjertelens funksjon i samme grad som Whipple`s gjorde. Men operasjonen viste seg å gi dårligere resultater hos pasienter med flere enn en obstruksjon og strikturer langs en større del av gangen, noe man typisk ser ved bl. a. høyt alkoholforbruk som årsak til kronisk pankreatitt. Dette ledet til utformingen av Puestow-prosedyren i 1958, en operasjon som for alvor brakte kirurgisk drenasje av pankreas dit vi befinner oss i dag. Ved å gjøre en langsgående laterolateral pankreatikojejunostomi, så fikk man tilgang til pankreasgangen langs hele dets forløp og kunne således applisere operasjonen også på såkalte “chain of lakes“, der man har multiple strikturer og utvidelser av pankreasgangen. En liten modifikasjon kom med Partington-Rochelle versjonen av Puestow der man samtidig unngikk både splenektomi og reseksjon av pankreashalen. Alle disse dekompresjonsprosedyrene kalles gjerne “enkle” dreneringer [12, 13].

På den andre siden har vi reseksjonskirurgien, som ble opprettholdt og videreutviklet, sannsynligvis pga. at man observerte at bortimot 15- 40 % av pasientene som gjennomgikk operativ dekompresjon alene ikke opplevde permanent lindring av smertene sine [20, 21].

Whipple- prosedyren, som er den *konvensjonelle* pankreatikoduodenektomien, der man fjerner caput pancreatis sammen med hele duodenum, galleblæren og 30- 50 % av distale ventrikkel, brakte med seg komplikasjoner som man anså kunne unngås. Spesielt var kritikken rettet mot gastrektomien, som initialt da Whipples ble utformet hadde som formål å fjerne lymfeknutene langs ventrikkelens store og lille kurvatur samt å redusere risikoen for eroderende gastritt, som kan ses som komplikasjon til en obstruert duodenum. Førstnevnte formål er ikke relevant ved kronisk pankreatitt, og sistnevnte kan i dag lettere behandles medikamentelt. Så med dette utgangspunktet utviklet man den pylorussparende proksimale pankreatikoduodenektomien (PPPP/PPPD), eller Longmire-Traverso-prosedyren [14]. Dette er i dag gullstandarden for resektiv kirurgi ved kronisk pankreatitt og den operasjonen nyere prosedyrer bør måles opp mot. Den bærer med seg den teoretiske fordelen at pasienten opprettholder en bedre postoperativ ernæringstilstand og vektoppgang, samt at den duodenale anastomosen er enklere å konstruere og at man unngår komplikasjoner med alkalisk refluks til ventrikkelen. Men forsinket ventrikkeltømmning i dagene etter operasjonen kan være et problem hos enkelte [23, 13].

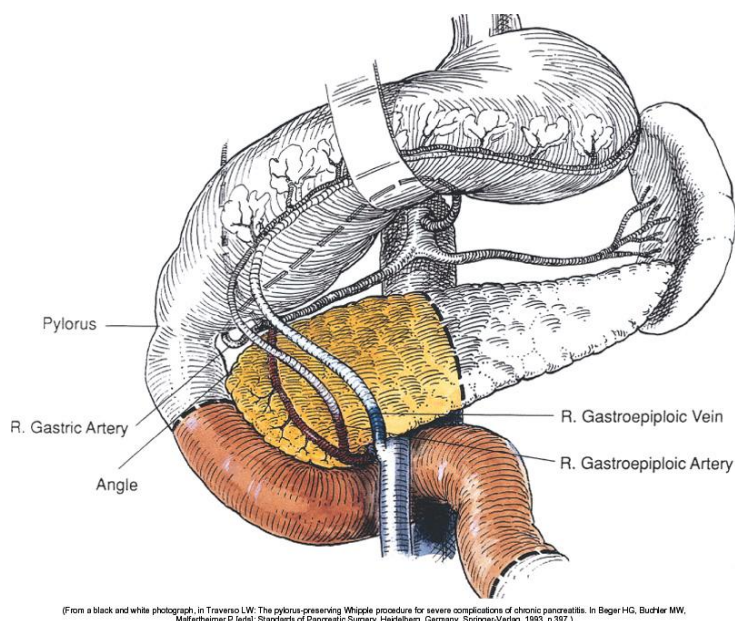


Fig. 1: Den pylorussparende teknikken; den første teknikken som har skreddersydd reseksjonskirurgien til behandling av kronisk pankreatitt, og den adresserer også caput pancreatis som ”pacemakeren”. Hentet fra *Shackelford's surgery of the alimentary tract*.

Duodenumsparende pankreatisk hodereseksjon (DPPHR), populært kalt Beger-prosedyren, er en mer konservativ versjon og tar sikte på å beholde duodenum samtidig som at det gjøres kun partiell reseksjon av caput. Denne prosedyren baserer seg på to teorier som

det er viktig å skjønne til for å forstå argumentasjonene enkelte sentere bruker for å favorisere Beger fremfor andre teknikker. “Pacemaker-teorien” tar for seg rollen caput pancreatis spiller og poengterer at enhver reseksjon må rettes spesifikt mot denne delen av kjertelen. Mens teorien om ”enteroinsulinaksen” peker på betydningen av å bevare duodenum, som et viktig endokrint organ [24, 5, 19]. Begge teoriene omtales i større detalj nedenfor. For øvrig opprettholder Beger- prosedyren gastroduodenal kontinuitet og den fysiologiske passasjen til galleveiene og tilbyr på den måten bedre livskvalitet for pasienten (se under resultater).

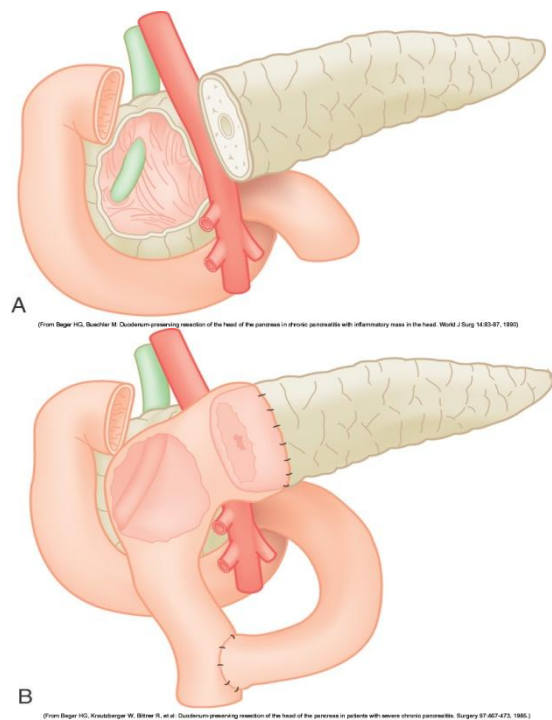


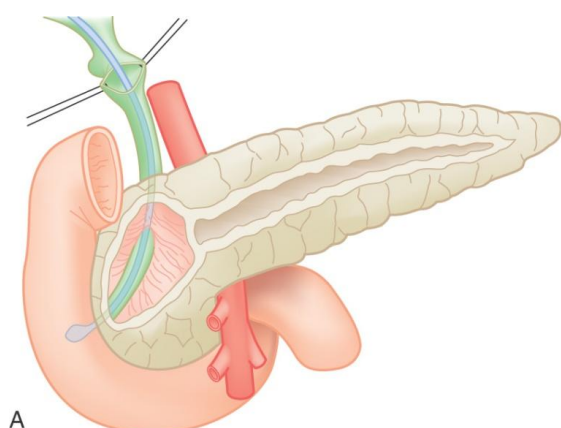
Fig. 2: Beger- prosedyren. (A) Denne teknikken etterstreber preservasjon av duodenum og fokuserer på caput pancreatis som utgangspunktet for smertetilstanden. Kontinuiteten til galleveiene og duodenum forstyrres ikke. (B) Roux en-Y loop, ende-til-ende til corpus pancreatis og side-til-side til caput. Hentet fra *Shackelford's surgery of the alimentary tract*.

Siste ledd i denne utviklingen kan sies å ha vært det man kaller “utvidet” drenering, eller Frey-prosedyren, som egentlig er en hybrid av drenasje og reseksjon (se fig. 3) [16]. Frey inkorporerer både Partington-Rochelle og Beger, selv om det er et viktig element som skiller denne fra Beger; nemlig at kirurgen istedenfor å gjøre en fullstendig *transeksjon* av corpus pancreatis, og på den måten skille kropp fra hode, beholder kontinuiteten og kun gjør en delvis ventral utskrapning av caput. Dette er

en viktig forskjell fordi det fratar behovet for manipulasjon av portvenesystemet, kanskje den mest avgjørende delen av både Whipple, PPPD og Beger. Her finner man både svakheten og fordelene med Frey- prosedyren; svakhet ved dens manglende evne til å rette på en evt. portal sirkulasjonssvikt, men fordel ved at kirurgen ikke trenger å gi seg i kast med en veldig

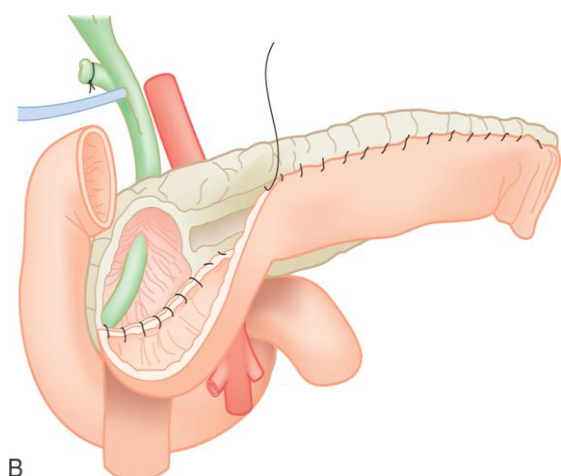
vanskelig oppgave. Izbicki et al. påpeker at økt trykk i portvenen og portvenetrombose ikke er en indikasjon i seg selv for operasjon og at man gjør best i å la dette være [26], mens andre poengterer at den kroniske betennelsen ved denne sykdommen gjør frigjøring av de retropankreatiske karene vanskeligere enn ved f. eks. cancerkirurgi og at kirurgen derfor bør være forberedt på å måtte etterlate noe vev her for å unngå skade på kar [13]. Beger selv er advokat for en mer aggressiv tilnærming og utreder alle pasientene han mistenker for å ha vaskulær obstruksjon enten angiografisk eller sonografisk for å kunne planlegge en samtidig rekanalisering av karene [19].

I sin originalartikkel poengterer Frey at hans teknikk skiller seg fra andre duodenumsparende teknikker ved at man skal ”grave ut” den delen av ventrale caput man ønsker å fjerne (”core out”) med cautery snarere enn å rescesere, og at dette gjøres i flere om-



A

(From Frey CF, Suzuki M, Iuji S, Zhu Y. Pancreatic resection for chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 69:439-528, 1989)



B

(Frey CF, Amatore K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 220:402-507, 1984)

ganger inntil man har oppnådd å fjerne nok vev. For å unngå skade på kjertelens bakre kapsel, så kontrollerer man fortløpende tykkelsen på caput og unngår å fjerne vev dorsalt for hovedgangen [16, 30].

Fig. 3: Frey- prosedyren; utvider Partington-Rochelle teknikken slik at side-til-side anastomosen mellom jejunum og pankreas også inkluderer hele ventrale del av caput pancreatis. Prosedyren har teoretisk en noe større risiko for residiv av symptomer samt av pankreatittassosierte komplikasjoner enn hva Beger eller Longmire-Traverso teknikkene har.

Hentet fra *Shackelford's surgery of the alimentary tract*.

Utover de nevnte operasjoner innoveres det stadig nye kosmetiske modifikasjoner, som f. eks. Warren-modifikasjonen av Beger [28] eller Hamburg-modifikasjonen av Frey [12]. Men disse mangler klinisk betydning ut fra forskningsbasert applikasjon, og har derfor foreløpig kun teoretisk verdi. Berne-prosedyren, en hybrid av Beger og Frey, er den modifikasjonen som kanskje har fått mest oppmerksomhet. Den har foreløpig en

RCT-studie å støtte seg til [8]. For å elaborere litt på denne teknikken, så innbefatter den en noe utvidet reseksjon av caput, som også inkluderer processus uncinatus, samt en mulig inklusjon gallegangen i anastomosen til jejunum, men, i tråd med Frey, så gjør man ikke transeksjon av kjertelen. Hensikten med den utvidede reseksjonen er at man da oppnår bedre tilgang til den intrapankreatiske delen av ductus choledochus og dermed reduserer risikoen for postoperativ kompresjon av gallegangen [2, 8, 22].

3- 2. “Pacemakeren” til kronisk pankreatitt

En nøkkelteori i argumentasjonen for kirurgi som den endelige løsningen på kronisk pankreatitt er hypotesen om caput pancreatis som “pacemaker” for tilstanden. For spørsmålet

som gjenstår er hvorfor man med de mer eller mindre resektive prosedyrene tradisjonelt har oppnådd bedre resultater, med tanke på permanent smertelindring, enn med de ulike dreneringsprosedyrene. En teori som forsøker å forklare dette peker på pankreashodet som nøkkelen til tilbakefallene ved kronisk residiverende pankreatitt [1]. Inflammasjonsforandringer i dette området ses i 30- 50 % av tilfellene [20, 5]. Izbicki illustrerer dette utmerket i en av sine artikler der området i og rundt pankreashodet beskrives som knutepunktet for fire viktige strukturer, hvis funksjon kan bli forstyrret ved forandringer, og spesielt ved utvikling av tumor, i dette området. Hos de fleste pasienter vil en inflammatorisk prosess i hodet initiere minst ett av disse problemene: (1) Stenose av pankreasgangen eller bi-gangen, (2) kompresjon av ductus choledochus med residiverende episoder cholangitt, samt (3) segmental obstruksjon av duodenum og (4) de retropankreatiske karene [1].

Tar man utgangspunkt i “pacemaker-teorien”, så vil det altså være uforsvarlig å helt og holdent se bort fra dette området når man behandler pasienter som har tydelige forandringer i pankreashodet. Reseksjonsprosedyrer som PPPD, Beger og Frey, i motsetning til endoterapi eller de enkle drenasjeteknikkene, retter seg mot nettopp dette området.

En kan også spørre seg om drenasje er en nødvendig del av operasjonen, spesielt når pasienten ikke presenterer “chain of lakes” pankreasgang, men dette er hittil ikke adressert av noen randomiserte studier og forblir derfor kun en hypotese.

Spørsmålet bør heller rettes mot reseksjonssiden og hvor *lite* reseksjon av kjertelen som skal til for å oppnå de ønskede resultater, nemlig langsiktig symptomlettelse. Til dags dato er det kun igangsatt 6 randomiserte kontrollerte studier med denne problemstillingen [1-10], hvorav kun 4 har blitt fulgt opp med nye publikasjoner der oppfølgingen har vært utover 12 mnd.; 3 av disse langtidsstudiene ble igangsatt av Izbicki sin gruppe i Hamburg [1, 3, 9].

3- 3. Hvilken effekt har reseksjon på kjertelens endokrine- og eksokrine funksjon?

Endokrin- og eksokrin dysfunksjon har opp gjennom årene vært et notorisk problem for reseksjonskirurgien og har vært et argument mot konvensjonell reseksjonskirurgi, i tråd med Whipple`s, som standardbehandling for kronisk pankreatitt. Et spørsmål har også vært hvor mye av kjertelens reduserte funksjon som kan tilskrives den kirurgiske intervensjonen alene og hvor mye som er et naturlig ledd i progresjonen av grunnsykdommen. Nedenfor følger to studier som kaster lys på denne problemstillingen.

Bittner et al. viste i en prospektiv intervensjonsstudie på 15 pasienter med kronisk pankreatitt som gjennomgikk Beger (DPPHR) at preservingen av duodenum hadde en signifikant betydning for pankreas` endokrine funksjon. 10 pasienter (66 %) opplevde en bedring av glukosetoleransen, mens kun 1 pasient utviklet diabetes umiddelbart etter operasjonen. Målt insulinnivå etter glukosebelastning forble uendret pre- og postoperativt, mens C-peptid- nivået viste en ikke- signifikant økning i målingene som ble gjort etter operasjonen. Muligens er sistnevnte funn en indikasjon på økt evne til insulinproduksjon. En tydeligere forskjell ble derimot vist for det basale glukagonnivået i kroppen, der forfatterne viser til en signifikant lavere fasteverdi av dette hormonet. Dette kan bety at duodenum, med dets hormonelle påvirkning av pankreaskjertelens insulinproduksjon, bidrar med å suppressere de katabole hormonene i kroppen. Den nevralt og hormonelle feedback- sløyfen mellom duodenum og pankreas er et fenomen som av forfatterne beskrives som ”enteroinsulinaksen”, og det brukes som argument for preserving av duodenum under reseksjonskirurgi.

Studien viste også at den duodenumsparende reseksjonen ikke var like skånsom mot kjertelens evne til sekresjon av pankreasenzymene. Dette forklares med at majoriteten av de polypeptidproduserende cellene er lokalisert i caput, i motsetning til β - cellene, som står for

insulinproduksjon og som er konsentrert i corpus og cauda [24].

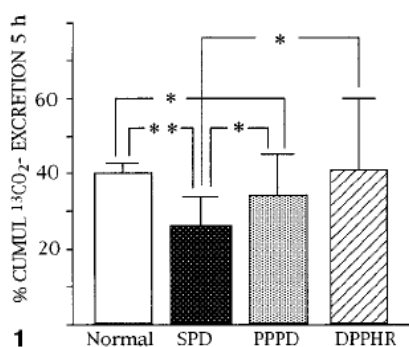


Fig. 4: SPD indikerer her Whipple's.
Hentet fra *World J Surg* 1996; 20: 1024-29

Miyakawa et al. har fremlagt en interessant studie som sammenlikner pankreas` eksokrine funksjon, mer spesifikt dets evne til å skille ut det fettnekbrytende stoffet lipase, hos pasienter som har gjennomgått enten klassisk Whipple- reseksjon, PPPD eller DPPHR. I Beger- gruppen var det en overvekt av kronisk pankreatitt- pasienter, mens det i Whipple- og PPPD- gruppene var flest cancerpasienter. Dette var en ikke- randomisert intervensjonsstudie der pasientene innen 3 måneder etter en av operasjonene gjennomgikk en pusteprobe etter inntak av et radiomerket triglyserid (^{13}C -Triactonin). Dette

stoffet gir, i følge forfatterne, et godt bilde på pankreas`evne til lipaseproduksjon og utelukker eventuell gallesaltproblematikk eller mukosaskade i GI-traktus, det være seg f. eks. cøliaki, som årsak til redusert fettabsorpsjon. Forfatterne kunne vise til en signifikant større lipaseproduksjon hos pasientene som hadde gjennomgått DPPHR eller PPPD sammenliknet med Whipple ved målinger gjort 3, 4 og 5 timer etter belastningstest, og nivået ved de to første prosedyrene var ikke signifikant lavere enn det man analyserte hos friske personer. Hva gjelder den pylorussparende- og den duodenumsparende pankratikektomien, så observerte man ingen forskjell mellom disse i time-til-time nivåene, men først når man sammenliknet den kummulative verdien etter 5 timer (se fig. 4) [25].

3- 4. Operasjonsindikasjon og oppfølgingskriterier

Et problem som har gjort det vanskelig å sammenlikne de ulike prosedyrene med hverandre i randomiserte studier er at det fremdeles ikke eksisterer standardiserte kriterier for operasjonsindikasjon samt hvilke parametere man skal følge opp postoperativt.

Studiene fra Hamburg har kommet med egne forslag til dette. Inklusjonskriteriene bør ifølge dem være: en inflammatorisk masse i caput pancreatis større enn 35 mm. i diameter, sykehistorie med minst 1 smerteanfall pr. mnd. i minst 1 år som nødvendiggjør bruk av opiater, eller tilstedeværelsen av komplikasjoner fra tiliggende organer. Sykdomsrelaterte eksklusjonskriterier bør være kronisk pankreatitt uten involvering av pankreashodet, "small duct" sykdom, pseudocyste uten samtidig patologi i pankreasgangen og portvenetrombose.

Pasientrelaterte eksklusjonskriterier er hjerteinfarkt innen siste 6 mnd., funn av malign tumor i pankreas eller i andre organer. Målene man skal oppnå med kirurgi er:

- lettelse av smerter
- kontroll av kronisk pankreatitt- assosierte komplikasjoner i tiliggende organer
- opprettholdelse av eksokrin og endokrin funksjon
- forbedret livskvalitet
- sosial- og yrkesrelatert rehabilitering.

Tabell 1: Izbicki- smerteskår.
Hentet fra *Ann Surg* 2005; 241: 591-8.

| TABLE 1. The Pain Score (Total Score = Sum of Single Median Values, Pain Score = Total Score Divided by 4) | |
|--|-----------------------------|
| Frequency of pain attacks | Points |
| Daily | 100 |
| Several times a week | 75 |
| Several times a month | 50 |
| Several times a year | 25 |
| None | 0 |
| VAS | |
| No pain | Imaginative maximum of pain |
| 0 Points | 100 Points |
| Analgesic medication (morphine-related analgesic potency) | Points |
| Morphine | 100 |
| Buprenorphine | 80 |
| Pethidine | 20 |
| Tramadol | 15 |
| Metamizole | 3 |
| Acetylsalicylic acid etc. | 1 |
| Time of disease-related inability to work | |
| Permanent | 100 |
| ≤ 1 y | 75 |
| ≤ 1 mo | 50 |
| ≤ 1 wk | 25 |
| No inability to work during the last year | 0 |

Når det gjelder oppfølgingskriterier, så utredet de pre- og postoperativt både smertetilstand og livskvalitet, samt endokrin og eksokrin funksjon. Smertetilstanden ble målt ut fra det flere nå kaller “Izbicki-skår”, som gir et samlet bilde på selve smertesyndromet, medisinbruk og sosiale forhold, og livskvaliteten ble målt ut fra et spørreskjema utformet av European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30). Alle pasientene som ikke allerede sto på diabetesmedisiner gjennomgikk preoperativ oral glukosetoleransetest, og de utredet eksokrin funksjon med fekal chymotrypsin- test (normalverdi > 40 µg/g feces). Utover dette fulgte de postoperativt opp eventuelle komplikasjoner fra tilleggende organer, sosial status, alkoholforbruk og selvsagt mortalitetsrate [2, 4].

3- 5. Resultater

To randomiserte grupper på 30 pasienter hver gjennomgikk enten reseksjon med PPPD eller utvidet drenasje med Frey- teknikken. Etter en median oppfølgingstid på 24 mnd. var smertelindringen imponerende 95 % i begge gruppene, mens komplikasjonsraten var på 53 % i PPPD- gruppen og kun 19 % i Frey- gruppen. Livskvaliteten økte med 43 % mot 71 % i de respektive gruppene, mens drenasjeproedyren gav tilbakefall av galleveisstenose i 2 (11 %) av 18 pasienter med påvist stenose sammenliknet med 0 av 16 i reseksjonsgruppen. Vekttoppgang ble registrert hos 40 % i reseksjonsgruppen og 81 % i drenasjegruppen, mens median vekttoppgang var 2 og 7 kg i de respektive gruppene. 3 pasienter i reseksjonsgruppen og 2 i Frey- gruppen utviklet glukoseintoleranse under oppfølgingen, mens blant pasientene som hadde preoperativt påvist diabetes, så hadde 3 pasienter i reseksjonsgruppen økt behov for insulin postoperativt, noe man ikke observerte i gruppen med utvidet drenasje. Hva gjelder eksokrin funksjon, så hadde kun 1 pasient i Frey-gruppen mot 7 pasienter i PPPD- gruppen forverring [1].

| Criterion | PPPD (n = 23) | Frey (n = 23) |
|----------------------------|------------------|------------------|
| Pain VAS | 25 (0–100) | 20 (0–100) |
| Frequency of pain attacks | 25 (0–100) | 25 (0–100) |
| Pain medication | 0 (0–100) | 0 (0–100) |
| Inability to work | 0 (0–100) | 0 (0–100) |
| Total | 75 (0–400) | 45 (0–400) |
| Pain score (Izbicki-score) | 18.75 (0–75) | 17.5 (0–100) |

Tabell 2: Alle verdiene er median, mens tallene i parentes viser spennet i populasjonen.
Hentet fra *Gastroent* 2008; 134: 1406-11.

I oppfølgingsstudien til Strate et al. fra 2008 observerte man ingen forskjell mellom gruppene hva gjaldt livskvalitet eller smertekontroll. Median VAS- skår var 25 og 20 (i en skala fra 0-100) for henholdsvis PPPD og Frey, og Izbicki- skår lå rundt ca. 12 i begge grupper (se for øvrig tabell 2). Nesten alle pasientene i begge gruppene viste eksokrin insuffisiens (PPPD, 96 %; Frey, 86 %), og selv om en mindre andel pasienter hadde glukoseintoleranse, så var det heller ikke her noen signifikant forskjell mellom gruppene (PPPD, 65 %; Frey 61 %) [2]. Det som for øvrig er veldig interessant med denne

studien er at så å si ingen hadde behov for smertestillende medisiner og at de fleste kun rapporterte et par smerteanfall i løpet av året (se tabell 2). Således viste denne studien at begge prosedyrene lover langsiktig smertelindring og egner seg som behandling ved kronisk pankreatitt (det er dog et par pussige feil i tallene som er oppført i tabellen hentet fra originalartikkelen: Izbicki- skåren skal være 12.5 og 11.25 og ikke 18.75 og 17.5 for henholdsvis PPPD og Frey).

Izbicki et al. igangsatte også en randomisert studie som sammenliknet Beger-prosedyren (n= 20) med Frey (n= 22). Den eneste signifikante forskjellen forfatterne kunne

vise til var en noe høyere komplikasjonsrate ved førstnevnte prosedyre (Beger, 20 %; Frey, 9 %), mens smertelindringen etter 18 mnd. ved begge prosedyrene var ca. 95 %. 67 % økt livskvalitet ble rapportert i begge gruppene, mens eksokrin og endokrin funksjon forble nokså stabil i begge grupper [3].

Da Strate et al. fulgte dette opp ca 9 år senere, observerte man ingen signifikante forskjeller hva gjelder smerteskår (se tabell 3), eksokrin dysfunksjon (Beger, 88 %; Frey, 78 %) eller glukoseintoleranse (Beger, 56 %; Frey, 60 %). Det som også er interessant med deres studie er at de ikke kunne finne noe sammenheng mellom fortsatt alkoholkonsum og smerteskår; ei heller mellom alkoholkonsum og eksokrin- eller endokrin dysfunksjon (igjen ser det ut til at Strate et al. har gjort en regnefeil i utregningen av Izbicki- skår, som her bør være 5 for Frey- prosedyren og ikke 11.25) [4].

| TABLE 3. Follow-up Results of the Pain Score of Surviving Patients (Median and Range) | | | |
|--|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| Criterion | Beger (n = 26) | Frey (n = 25) | P (Mann-Whitney U) |
| Pain VAS | 20 (0–100) | 20 (0–100) | 0.499 |
| Frequency of pain attacks | 25 (0–100) | 0 (0–100) | 0.81 |
| Pain medication | 0 (0–100) | 0 (0–100) | 1 |
| Inability to work | 0 (0–100) | 0 (0–100) | 0.622 |
| Total | 45 (0–350) | 20 (0–100) | 0.536 |
| Pain score | 11.25 (0–75) | 11.25 (0–99.75) | 0.679 |

Tabell 3: Hentet fra *Ann Surg* 2005; 241: 591-8.

Büchler et al. demonstrerte i to grupper på 20, randomisert til enten pylorussparende- eller duodenumsparende kirurgi, at det var en signifikant forskjell i smertelindringen som fulgte de to prosedyrene. 40 % av dem som gjennomgikk PPPD rapporterte fullstendig smertelindring, mot 75 % ved Beger. Dette må ses i lys av den korte oppfølgingstiden på bare 6 mnd., som ikke på noen måter kan sies å være nok til å vurdere disse operasjonene opp mot hverandre. I pasientgruppen deres var det preoperativt 98 % som hadde inflammasjonsforandringer (inflammatorisk masse) i caput, 78 % hadde intraktable smerter, 83 % hadde obstruksjon av pankreasgangen, 38 % av gallegangen, 18 % av duodenum og 20 % hadde vaskulær obstruksjon. I studien for øvrig opplevde 67 % i PPPD- gruppen og 88 % i Beger- gruppen vektoppgang, som var på henholdsvis 2 og 4 kg i snitt. Komplikasjonsratene var ikke signifikant forskjellige og var på ca. 20 %. Det interessante med denne studien derimot var at de også utredet pankreaskjertelens evne til å utskille insulin. Preoperativt skal gruppene har vært sammenlignbare, men 6 mnd. etter operasjonen var denne evnen redusert i PPPD- gruppen og faktisk økt i Beger- gruppen. De så også på basalnivået av glukagon, som er insulinhormonets antagonist, og registrerte en reduksjon i begge gruppene (dog ikke signifikant). Dette er av stor betydning fordi det sier noe om duodenums betydning som endokrint organ ved at det skiller ut hormoner som påvirker insulinproduksjonen i pankreas. I så fall ville dette vært et argument for å bevare mest mulig av duodenum ved reseksjon [5]. Denne teorien tas også opp av andre studier [24, 19].

Studien til Büchler sin gruppe ble fulgt opp med en ny artikkel i 2008, som er den eneste komparative RCT- studien til langtidsstudiene fra Hamburg. Pasientene ble tatt inn igjen til kontroll 7 og 14 år etter operasjonen, og trenden var at forskjellene mellom de to gruppene jevnet seg ut med årene, og at det ikke lenger var noen signifikante forskjeller hva gjaldt smerteskår (median VAS- skår var 0 i begge grupper), endokrin- og eksokrin funksjon eller livskvalitet (målt ut fra EORTC QLQ-C30 spørreskjema). Mortalitetsratene 5 og 10 år etter operasjonen var på henholdsvis 10 og 20 % for Beger- gruppen og 10 og 16 % for PPPD- gruppen. Forfatterne postulerer at denne utjevningen av resultatene som oppnås mellom de to ulike teknikkene kan skyldes progresjon av den kroniske pankreatitten og ”burn out” av kjertelen, som nok ikke kan stoppes av Beger- prosedyren, men til en viss grad kan

forsinkes [6].

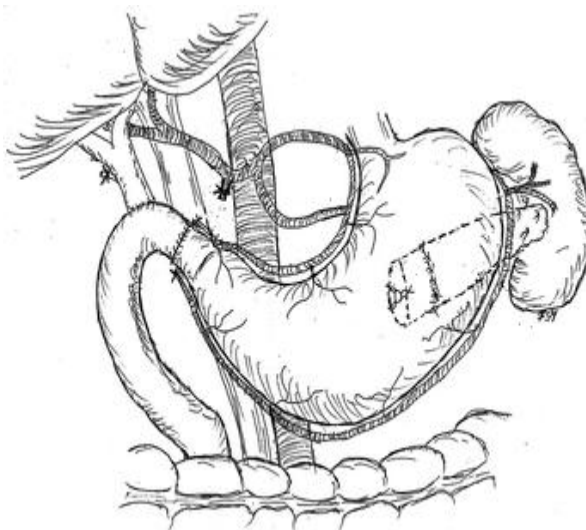
Farkas et al. rapporterte 40 % komplikasjonsrate i sin PPPD- gruppe mot ingen i gruppen som gjennomgikk Beger- prosedyren. Komplikasjonene bestod først og fremst i forsinket ventrikkeltømmning, de samme som ble rapportert av Izbicki sin gruppe (se for øvrig tabell nedenfor). Det var ingen signifikant forskjell med tanke på smertelindring (PPPD, 90 %; Beger, 85 %), mens 3 pasienter i PPPD- gruppen utviklet diabetes etter endt oppfølging, som var på 12 mnd. Pasientene som ble inkludert i denne randomiserte studien hadde alle en inflammatorisk forstørret caput større enn 4 cm og kronisk pankreatitt bekreftet ved CT og ERCP. De utførte for øvrig en annen variant av PPPD enn den som originalt ble beskrevet av Longmire og Traverso, med pankreatikogastrostomi og en ende-til-ende duodenojejunosomi (se fig. 5) [7].

| | OPPHR | PPPD |
|-----------------------------|------------|-----------|
| Duration of operation (min) | 142.5±4.9* | 278.5±6.9 |
| Postoperative morbidity | | |
| Delayed gastric emptying | 0* | 6 (30%) |
| Pulmonary complication | 0 | 2 (10%) |
| Relaparotomy | 0 | 0 |
| Mortality | 0 | 0 |
| Hospital stay (days) | 8.5±0.9* | 13.8±3.9 |

Tabell 3 (over): Postoperative komplikasjoner.

Fig. 5 (høyre): modifikasjon av Longmire-Traverso teknikken.

Begge hentet fra *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 338-42.



Den mest ekstensive studien kommer fra Tyskland og er gjort av Beger sin gruppe, som rapporterer fra 26 års erfaring med Beger- prosedyren på pasienter med kronisk pankreatitt. Totalt 504 pasienter har blitt behandlet kirurgisk ved deres senter i tidsperioden 1972-1998, og de siste 388 av disse ble tatt tilbake til totalt 4 kontroller, der man utredet smertestatus,

| Table 2. INDICATIONS FOR SURGERY (504 PATIENTS) | | |
|---|-----------------|----|
| | No. of Patients | % |
| Enlarged head (>4 cm) | 376 | 75 |
| Pseudocystic lesion (>1 cm) | 46 | 9 |
| Cholestasis (AP, gamma-GT, bilirubin) | 189 | 38 |
| CBD stenosis (ERCP, MRCP) | 232 | 46 |
| PMD stenosis (ERCP, MRCP) | 321 | 64 |
| Duodenum stenosis (GD, Rx) | 118 | 23 |
| Vascular obstruction (Angio, CT, EUS) | 80 | 16 |

Angio, angiography; AP, alkaline phosphatase; CBD, common bile duct; CT, computed tomography; ECRP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography; EUS, endoscopic ultrasound; GD, gastroduodenoscopy; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; PMD, pancreatic main duct.

Hentet fra *Ann Surg* 1999; 230: 512-9

disse utviklet seg sekundært til den kroniske pankreatitten eller om noen kan ha vært primærtumorer med sekundær obstruktiv pankreatitt er ikke sikkert, men Beger påpeker at cancer er kontraindikasjon for den duodenumsparende partielle hodereseksjonen og at 24 av deres pasienter ble konvertert til enten Whipple eller PPPD, enten peroperativt som følge av frysesnittsvar eller dager etter operasjonen som følge av patologisvar. De anser alle deres pasienter for å ha utviklet canceren sekundært til den kroniske pankreatitten. En annen

endokrin- og eksokrin funksjon, fysisk status, sosial rehabilitering og livskvalitet. Det er litt uklart hvordan smerteskåren ble målt, men de observerte i hvert fall at nesten 80 % av pasientene var helt smertefrie etter endt oppfølging. Når man så la til gruppen pasienter som hadde kun 1 eller færre smerteanfall i året, så økte denne raten til 90 %, som er ganske imponerende tall i en så stor studie med så lang oppfølging.

Et overraskende funn var den høye raten på 6 % av pasientene som ved postoperativ oppfølging ble observert å ha utviklet pankreascancer. Hvorvidt alle

overraskende observasjon de gjorde var at, mens 21 % av pasientene utviklet glukoseintoleranse etter operasjonen, så opplevde 11 % forbedret glukosemetabolisme, noe forfatterne tilskriver selve operasjonen. I følge dem vil preservering av duodenum, som er den viktigste regulatoren av insulinsekresjon fra pankreas, opprettholde den endokrine funksjonen til pankreas, noe som holder nede basalnivået av katabolske hormoner som glukagon og somatostatin.

Som tidligere nevnt anser Beger vaskulær obstruksjon for å være indikasjon for kirurgi, og de oppdaget dette hos 80 (16 %) av sine 504 pasienter. Hos 67 av disse oppnådde man dekompresjon av portvenen som en direkte følge av hodereseksjonen, mens det hos 4 pasienter med totalokklusjon av portvenen ble utført åpen rekanalisering. Hos 123 (24 %) av pasientene ble det ansett som nødvendig å inkludere gallegangen i anastomosen med jejunum, mens 46 (9 %) av pasientene fikk utført en utvidet operasjon, som også inkluderte en langsgående pankreatikojejunostomi (Partington-Rochelle), grunnet multiple stenoser i pankreasgangen [19].

Nylig er det publisert en pasientblindet RCT- studie som sammenlikner den originale Beger- prosedyren med Berne- modifikasjonen. Hensikten med denne artikkelen var å vurdere teknikkene opp mot hverandre fra kirurgens ståsted, der fokuset først og fremst var på vanskelighetsgraden av de to teknikkene og sykehusoppholdet etter operasjonen. Den eneste signifikante forskjellen de kunne vise til etter 2 års oppfølging var operasjonstiden (Berne- prosedyren ble i snitt utført 46 minutter raskere), mens lengden på sykehusopphold og rapportert livskvalitet etter endt oppfølging (bedømt ut fra EORTC-QLQ-C30 skjemaet) var like for de to gruppene.

Det interessante med studien er at 3 av 32 pasienter som var planlagt for Beger- prosedyren ble konvertert til Berne på grunn av ekstensive varicer i duodenum og ventrikkel sekundært til portvenetrombose, mens 3 av 33 pasienter som var planlagt for Berne ble konvertert til Beger fordi man innså at man ikke ville oppnå adekvat reseksjon av inflammet vev i caput med den teknisk enklere Berne- prosedyren [8].

En rekke randomiserte studier fra Hamburg har evaluert et annet spennende alternativ til behandling av *minimal change* pankreatitt. Såkalt V-formet drenasje, en utvidet versjon av den klassiske Partington-Rochelle teknikken, lager en ny pankreasgang der det fra tidligere ikke eksisterte noen, grunnet ekstensiv fibrosering, eller der den var av liten kaliber (small duct) ved å lage en vid, V-formet åpning som så anastomoseres til jejunum. Anastomosen skjer til pankreaskapselen istedenfor pankreasgangen for å gjøre operasjonen teknisk lettere, og denne teknikken har vist ypperlige resultater med gjennomsnittlig smertereduksjon på 95 % hos opptil 89 % av pasientene etter en oppfølging på 10 år. Kun en mindre andel av pasientene hadde forstyrrelse i sin eksokrine- og endokrine pankreasfunksjon [9, 10]. Det vil bli interessant å følge dette opp i fremtiden med sammenlignbare studier.

3- 6. Diskusjon

Man har manglet tydelige retningslinjer for hvilken rolle kirurgi spiller og når det skal brukes som verktøy i behandlingen av kronisk pankreatitt. Det har eksistert mange angrepspunkter for kirurgi, basert på ulike teorier om hva som ligger til grunn for det man har ønsket å behandle. Men mangel på randomiserte studier med langsiktig oppfølging som sammenlikner disse har vanskeliggjort valget mellom dem. Kun de senere årene er det publisert studier som har muliggjort dette.

Det er også åpenbart at dette arbeidet først og fremst har funnet sted i Europa, og at RCT- studiene fra institusjoner som dem i Heidelberg, Ulm, Bern og Hamburg har vært

unntaket snarere enn normen i arbeidet med å tilpasse pankreaskirurgien til trenden med stadig mer konservativ kirurgi.

Svakheten ved de studiene som er gjennomført så langt er først og fremst den begrensede størrelsen på enkelte av dem. Dette kan gjøre det vanskelig å påvise signifikante forskjeller mellom de ulike operasjonsteknikkene og øke tilbøyeligheten til ikke å se forskjeller som faktisk eksisterer (såkalt type 2 eller β feil) [27]. Ønsker man å oppnå konsensus i dette fagfeltet, med standardiserte retningslinjer som flere kan enes om, så vil man i fremtiden ha behov for samarbeidsstudier mellom flere institusjoner og studier som inkluderer samarbeid mellom flere disipliner [18].

Studiene som har sammenliknet de tradisjonelle reseksjonsteknikkene med de mer moderne variantene har vist at funksjonssparende og organsparende kirurgi ikke tilbyr dårligere prognose, men at man tvert imot, under kortsiktig oppfølging, observerer bedre resultater med disse. Hvorfor denne forskjellen så jevner seg ut med årene, er det ingen av langtidsstudiene som sier noe sikkert om, men det har vært postulert av enkelte at dette kan skyldes progresjon av den kroniske pankreatitten og "burn out" av kjertelen.

Det eksisterer to forklaringer på hvorfor de organsparende teknikkene ikke har vunnet den aksepten de kanskje fortjener, og spesielt gjelder dette i USA, til tross for at hensikten med dem har vært å skreddersy kirurgien til behandlingen av kronisk pankreatitt, og til tross for at de randomiserte studiene som er tilgjengelige i dag har vist hvilke fordeler de bringer med seg.

Først og fremst kan dette skyldes at *begrenset* reseksjon også øker risikoen for *inadekvat* reseksjon, dvs. at man ikke tar ut all inflammert vev og på den måten øker risikoen for residiv av smerter eller cholangitt. Og riktignok har flere studier indikert dette; i studien til Königer sin gruppe måtte 3 av operasjonene, som var randomisert til Berne- prosedyren, konverteres til Beger fordi man så at man med den opprinnelig planlagte teknikken ikke ville oppnå adekvat reseksjon av caput [8]. Også andre har påpekt denne svakheten. Büchler et al. måtte reoperere 2 pasienter som hadde gjennomgått Beger på grunn av cholangitt [5, 6], og Izbicki et al. utformet "Hamburg- modifikasjonen" av Frey nettopp fordi de observerte at en liten andel av pasientene de hadde operert ikke ble kvitt sin galleveisokklusjon eller at de fikk residiv [1, 2, 12].

For det andre er det ikke til å legge skjul på at kompleksiteten til den originale Beger-prosedyren gjør at kirurger vegrer seg for å bruke den. Subtotal reseksjon av pankreashodet og preservasjon av dorsale pankreaskapsel, med hemostase av det gjennliggende vevet, er ansett for å være teknisk vanskeligere enn en *en bloc* reseksjon av pankreashodet og duodenum [6].

Tar man utgangspunkt i de ulike teoriene som prøver å beskrive smertesyndromet ved kronisk pankreatitt, så baserer nok Frey- prosedyren seg på teorien om at dette skyldes både tumor i pankreashodet, med trykk mot pankreasgang og tiliggende organer, samt økt trykk i både kjertelgang og i acini som følge av omfattende fibrose i vevet og redusert ettergivelse ved sekresjon av kjertelens fordøyelsesenzymer. Beger et al. valgte selv, som nevnt under *resultater*, å utvide sin operasjon til også å inkludere drenasje hos opptil 1 av 10 pasienter som de opererte på [19], og utformingen av "V- formet eksisjon", fremlagt av Hamburggruppen, bygger på samme hypotese; nemlig at redusert elastisitet i vevet bidrar med å produsere smertene og at avlastning langs hele kjertelen bør være en nødvendig del av operasjonen.

Men en annen artikkel av Izbicki sin gruppe, som viser like gode resultater for Frey og Beger, kan være et argument mot nødvendigheten av *drenasje* som ledd i den kirurgiske behandlingen av kronisk pankreatitt [3, 4].

Konklusjonen er at kronisk pankreatitt er en heterogen tilstand der det som gir symptomlindring hos enkelte ikke nødvendigvis vil være et like godt behandlingsalternativ for andre. Man bør som behandler sørge for at man har et stort nok register å spille på slik at man kan skreddersy behandlingen til den enkelte pasient. Debatten mellom dem som favoriserer utvidet reseksjon og dem som ettersøker mer organsparende kirurgi, eller dem som argumenterer for reseksjon kontra drenasjon, bør ikke ha som mål å finne en generalisert løsning som favoriserer den ene over den andre, men snarere å bruke diskusjonen til å finne ut til hvilke formål de ulike prosedyrene egner seg best. På den måten tilbyr man riktig kirurgi til riktig pasient.

3- 7. Konklusjon

Izbicki et al. gir en fin oppsummering av kirurgiens rolle overfor kronisk pankreatitt og hvor vi befinner oss i dag: ”den ideelle prosedyren er duodenumsparende partiell reseksjon av pankreashodet, som, ved samtidig patologi i pankreasgangen, bør kombineres med langsgående drenasje av kjertelen, i henhold til Frey. Det er ingen behov for transeksjon av kjertelen, som spesielt bør unngås ved portvenetrombose. Biopsi skal alltid tas og sendes til frysesenitt. I tilfelle man står overfor ”minimal change” kronisk pankreatitt skal man vurdere V-formet eksisjon langs kjertelen, og hvis den kroniske pankreatitten er begrenset til kroppen eller halen av kjertelen, bør miltsparende distal pankreatektomi utføres” [12].

4. Denervering - for de få

Endoskopisk og kirurgisk dekompresjon har vist gjennomgående gode resultater for pasienter med utvidet pankreasgang og strikturer, parenkymale fortetninger eller kaviteter. Men hvilke alternativer har kirurgen når en ikke har slike funn? ”Minimal change” pankreatitt betegner dette, og reseksjonskirurgi med total pankreatektomi gjenstår gjerne som det eneste alternativet disse pasientene har [1]. Med reseksjon følger velkjente komplikasjoner som postoperativ diabetes, eksokrin dysfunksjon og uttalt grad av morbiditet relatert til selve operasjonen.

Av den grunn har pankreasdenervasjon, som tar sikte på å avbryte strømmen av smertestimuli fra kjertelen, fascinert kirurger helt siden Mallet-Guy for første gang beskrev dette i 1943 [2]. Til tross for at ingen har klart å etterprøve Mallet-Guy`s resultater, som gjenstår som en gullstandard for denne typen kirurgi den dag i dag, så har kirurger stadig vært på utkikk etter en slik enkel løsning på et relativt komplisert problem; en lett gjennomførbar, lite invasiv operativ prosedyre som letter pasientens kroniske smerter samtidig som den bevarer kjertelens funksjon.

4- 1. Denervering av pankreas - anatomi

Afferente smertefibre fra pankreas er umyeliniserte og følger de samme sympatiske nervene som leder motoriske efferente fibre til kjertelen. Dermed vil brudd på denne ledningsbanen føre til tap av både nosisepsjon og til vasodilatasjon av kar. Denne vasodilatasjonen, som gir en svak temperaturstigning i huden, kommer av at den sympatiske innervasjonen bl. a. har en karkontraherende virkning, som vil falle bort ved denervering. De afferente fibrene går via ganglion coeliacus til nervus splanchnicus og ledes videre til den sympatiske grensestrengen, som forløper langs vertebra. Nervus splanchnicus major er dannet av grener fra T5 til og med T10 utgående fra grensestrengen, og den passerer diafragmakruset medialt for grensestrengen før den ender i ganglion coeliacus. Antallet grener fra grensestrengen som danner denne nerven kan variere fra 1-8, med 4 som det vanligste. N. splanchnicus minor dannes av 9.-10. ramus, passerer diafragma sammen med den store nerven gjennom crus og er forbundet med ganglion aorticorenalis, i forbindelsespunktet mellom aorta og nyrearteriene [3, 4, 5]. Det er ved disseksjon av denne at ductus thoracicus er mest utsatt for skade.

Hvorvidt vagusnerven, som bidrar til pankreaskjertelens eksokrine funksjon, også leder afferente smertefibre fra kjertelen, er det lite sikker viten om.

Cøliakuspleksusen består av en høyre og en venstre ganglion lokalisert anterolateralt for aorta. Typisk ligger de posisjonert i nivå med diafragmacruset i L1-nivå, men det mest pålitelige landemerket er truncus coeliacus, som kan brukes til å identifisere pleksusen også ved endoskopisk ultralyd (EUS) [8, 22] (se fig. 2 side 31).

4- 2. Denervering av pankreas - hvor skal man begynne?

Som så ofte når man ikke oppnår tilfredsstillende resultater med en operativ prosedyre, så tyr man til ulike variasjoner av den samme prosedyren for å etterstrebe større suksess. Også når det gjelder denervering av pankreas, så har man opp gjennom årene prøvd ut utallige angrepspunkter. De to mest lovende har vært ganglionblokk/nevrolyse av plexus coeliacus og thorakal splanchnicektomi [5].

Ganglionblokk tar sikte på å hemme gangliene som smertefibrene passerer gjennom ved å injisere langtidsvirkende lokalanestesi og steroider, eller permanent skade gangliene

(nevrolyse) med injeksjon av > 50 % alkohol. Standardprosedyren har vært en ultralyd- eller CT-veiledet fremre, transkutan tilgang, men en endoskopisk ultralydveiledet (EUS) tilgang, der man bruker truncus coeliacus som landemerke, kan gi bedre presisjon for injeksjonen og redusere risikoen for retroperitoneale abscessdannelser, pneumothorax og paraplegi (sistnevnte ses som en veldig sjelden komplikasjon til *dorsal* transkutan tilgang) [8].

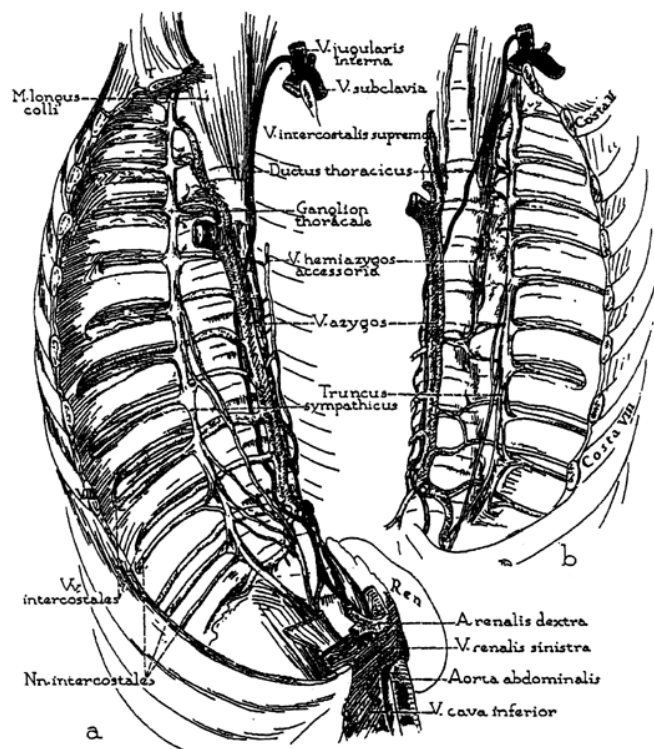


Fig 1: (A) Høyre brystvegg som viser forløpet til truncus sympathicus dexter i forhold til azygosvenen og ductus thoracicus. En kan også se at det er 5 nerverøtter som danner splanchnicusnerven. (B) Forløpet til tilsvarende nerve på venstre side samt hemiazygosvenen ses på dette bildet.

Hentet fra *World J Surg* 2003; 27: 1241-8.

Splanchnicektomi har til hensikt å bryte signalstrømmen ett nivå lenger oppe i kjeden for på den måten å unngå det kompliserte nettverket av sensoriske fibre som inngår i cøliakuspleksusen. Standardprosedyren for den thorakoskopiske splanchnicektomien ble beskrevet av Cuschieri sin gruppe i 1994 [6].

Begge disse prosedyrene for denervering har gitt ypperlige kortsiktige resultater, men flere studier har vist at smertene har kommet tilbake igjen over tid, og Maher et al. [15], som har gjort en omfattende studie på langtidsoppfølging av pasienter etter splanchnicektomi og fulgt dem i snitt i over 5 år, rapporterte at smerten hos de fleste pasientene etter endt oppfølging var tilbake igjen i preoperative nivåer. Dette har vært grunnen til at denervering ikke har blitt standardbehandling og har ledet til teorien om “Differential Epidural Analgesia” (DEA) [7].

DEA bygger på prispippet om at ikke all smerte skyldes “pankreassmerte”, og det skal være et verktøy kirurgen kan benytte seg av i arbeidet med å selektare ut de pasientene som vil ha nytte av denervering.

Howard og Bradley et al. [7, 5] brukte DEA til å inndelegge smertene hos sine pasienter i viscerale, non-viscerale og sentrale mtp. opphav. De injiserte i midtthorakalnivå først en dose saltvann (placebokontroll), så en lav dose lokalanestesi skreddersydd for å blokkere umyeliniserte nervefibre (sympatholytisk effekt) også samme anestesimiddel men i stor nok dose til å gi total epiduralblokk (somatolytisk effekt). Sympatholytisk effekt ble antatt å foreligge enten når temperaturen på huden over abdomen økte med 1 grad eller når pasienten opplevde markant analgesi men hadde bevart motorisk funksjon. Somatolytisk effekt forelå når pasienten hadde redusert sensibilitet for stikk i et dermatom på abdomen og der var redusert kraft for hoftefleksjon. Pasienter som hadde en smertelindring på minst 50 % med saltvannsinjeksjon, målt ut fra Visual Analogue Scale (VAS), ble karakterisert som placeborespondere. Pasienter som responderte allerede på sympatholytisk blokade ble antatt å ha en overvekt av viscerale smerter, de som kun responderte på somatolytisk blokade å ha somatiske smerter og til slutt ble de som ikke opplevde noen lindring antatt å ha sentraliserte eller psykogene smerter. Kun pasienter med viscerale (pankreatiske) smerter er egnet for denerveringskirurgi.

4- 3. Resultater

Siden laparoskopi ble introdusert i kirurgien, har det kommet nytt liv i Mallet-Guy sin teori om splanchnicektomi. Den første publikasjonen på dette kom i 1993 [12], og “thorakoskopisk splanchnicektomi” (TS) ble en ny terminologi i smertebehandling.

Ihse et al. ved universitetssykehuset i Lund inkluderte 44 pasienter i deres studie, hvorav 23 hadde pankreascancer og 21 hadde kronisk pankreatitt. Det ble utført bilateral TS på alle pasientene, og pasientene i cancergruppen ble fulgt i snitt i 3 mnd. mens de i pankreatittgruppen ble fulgt i snitt i 43 mnd. Den gjennomsnittlige reduksjonen i VAS-skår var på over 50 % i begge gruppene, og den holdt seg slik under hele oppfølgingen. Kun 2 pasienter fra hver gruppe returnerte til deres preoperative VAS-skår. Et annet viktig funn i studien deres var at de ikke kunne måle noen endring i kjertelens eksokrine funksjon etter denne operasjonen [13].

I en annen studie ved Bradley et al. gjennomgikk 16 pasienter med kronisk pankreatitt enten bilateral eller unilateral TS, og de fant at av de 13 pasientene som hadde *viscerale* smerter påvist ved DEA, så hadde 10 pasienter reduksjon i VAS-skår på over 50 %. Under den gjennomsnittlige oppfølgingstiden på 2 år opprettholdt 8 av disse 10 sine gode resultater. Ingen av de 3 pasientene som man på forhånd mente hadde somatiske smerter opplevde noen signifikant bedring av sine symptomer [14].

Howard og hans kolleger hadde en annen inngangsvinkel på deres studie. De sammenliknet utfallet av bilateral TS i en gruppe som tidligere hadde gjennomgått operative eller endoskopiske inngrep (n = 38) med utfallet i en gruppe uten tidligere intervensjoner (n = 17). Deres studie inkluderte dessuten kun pasienter med viscerale smerter dokumentert ved DEA. De fant signifikante forskjeller mellom sine to grupper, både rett etter operasjonen og etter en median oppfølging på 32 mnd. I gruppen med tidligere intervensjoner hadde kun 7 pasienter (18 %) en markant bedring av sine symptomer initialt etter operasjonen (definert som reduksjon i VAS > 4), og etter 12 mnd. var 31 pasienter (82 %) tilbake til deres tidligere smertenivå. Til sammenlikning var det i den andre gruppen 9 pasienter (53 %) som hadde en markant bedring initialt, og 7 pasienter (41 %) opprettholdt dette selv etter 36 mnd. oppfølging [7].

Baghdadi et al. har gjort en systematisk gjennomgang av 16 studier, som inkluderer totalt 302 pasienter. I deres gjennomgang kom man frem til at gjennomsnittlig VAS-skår preoperativt rangerte fra 6.9- 10 i de ulike studiene og at den ble redusert til 2- 7 ved endt oppfølging postoperativt. De ulike ratene for opiatavhengige pasienter som forble opiatfrie etter operasjonen varierte fra 7 % i noen studier til 100 % i andre. De vanligste komplikasjonene forbundet med splanchnicektomi var interkostal nevralgi (n = 23, 7 %), ortostatisk hypotensjon (n = 4, 1.3 %), blødning fra operasjonssåret (n = 2) og persisterende chylothorax (n = 2) [18].

Levy et al. utførte en retrospektiv studie på 36 pasienter som gjennomgikk endoskopisk ultralydveiledet (EUS) nevrolysebehandling for smertebehandling ved inoperabel pankreascancer (18 pasienter) og kronisk pankreatitt (18 pasienter). De fant at det i cancergruppen var 16/17 (94 %) som hadde effekt av alkoholinjeksjon og 0/1 (0 %) som hadde effekt av steroidinjeksjon, mens de respektive tallene for pankreatittgruppen var 4/5 (80 %) og 5/13 (38 %) [9].

Gress sin gruppe utførte en prospektiv randomisert sammenlikning av tradisjonell CT-veiledet og EUS-veiledet nevrolyse og kom frem til at den endoskopiske teknikken ga mer vellykkede resultater, både ved kortsiktig og langsiktig oppfølging [10].

En nylig publisert metaanalyse på EUS-veiledet nevrolyse fant gode resultater for

smertebehandling hos pasienter med pancreascancer (80 % med 95 % CI = 75- 85), men noe skuffende tall for kronisk pankreatitt (59 % med 95 % CI = 55- 64). Denne analysen baserte seg på homogene delstudier. De fant for øvrig signifikant forskjell i smertelindring ved bilateral nevrolyseinjeksjon (85 %) sammenliknet med unilateral (46 %) hos pasienter med cancer [11].

Hvorvidt man bør inkludere vagotomi i prosedyren er åpen for debatt. De første studiene som ble gjort thorakoskopisk inkluderte dette i operasjonen, og premissen for dette var at den forsinkede passasjen gjennom ventrikkelen samt den reduserte stimuleringen av eksokrine pankreas, vil redusere belastningen på kjertelen. Få senere studier har fulgt opp denne teorien.

Den eneste prospektive studien som sammenlikner nevrolyse med splanchnicektomi ble gjort av Basinski sin gruppe, som kun inkluderte pasienter med minimal change pankreatitt, og man fant der at smertereduksjonen ved TS var signifikant større enn ved nevrolysebehandling, men at livskaviteten pasientene beskrev i ettertid var mer eller mindre den samme for de to gruppene [19].



Fig. 2:
Lineære EUS- bilder av aorta (Ao), truncus coeliacus (Ca) og a. mesenterica sup. (SMA).
Hentet fra *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3575-80.



Fig. 3:
Bildet illustrerer hvordan truncus og plexus coeliacus er lokalisert i forhold til ventrikkelen når man gjennomfører EUS-veiledet pleksusblokk.
Hentet fra *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3575-80.

4- 4. Diskusjon

Man kan trygt si at den største svakheten ved denerveringskirurgi ikke er operasjonen i seg selv, men at man ikke har kommet frem til tydelige retningslinjer for hvilke pasienter denne operasjonen egner seg for. Prosedyrene bærer med seg en neglisjerbar mortalitetsrate og komplikasjonene er relativt små og lett håndterbare.

Smertesyndromet ved kronisk pankreatitt er et dårlig forstått fenomen der en stor andel av pasientene har et blandet smertesyndrom, og kirurgens rolle overfor dette er derfor kontroversiell. Som nevnt er det gjort en stor studie av Maher sin gruppe [15] som ikke fant gode nok holdepunkter for at behandlingen av dette skal ligge i kirurgens hender og at kirurgen kun bør komme inn i bildet når der er tydelige anatomiske forandringer. Hos pasienter som ikke har tydelige forandringer, anbefaler de at man tilbyr pankreasreseksjon hvis konservativ behandling svikter. Derimot er det flere innvendinger mot Maher sin studie. Blant annet ble det ikke gjort en systematisk seleksjon av pasientene, men alle som hadde en umiddelbar god effekt av en transkutan cøliakusblokkade ble tilbudt operasjonen. Tar man utgangspunkt i det som er beskrevet om DEA-seleksjon, så har deres studie inkludert pasienter som ikke nødvendigvis har hatt rent viscerale smerter. Videre hadde alle pasientene i deres studie forut for operasjonen gjennomgått multiple endoskopiske og kirurgiske intervensjoner, noe senere publiserte data indikerer at kan være en klar kontraindikasjon mot

slik kirurgi.

Det er i dag bred enighet om at nøkkelen til suksess ligger i seleksjon. Et gjennomgående fenomen er at de studiene som har oppnådd gode resultater også er de som har brukt strenge kriterier for inklusjon. Baghdadi et al. sin oversiktsartikkel påpeker nettopp denne konservative seleksjonen av pasienter og konkluderer med at denerveringskirurgi basert på disse kriteriene gir en langsiktig smertelindrende effekt [18]. Kriteriene for inklusjon bør være: kronisk pankreatitt med minimale forandringer i kjertelen definert ut ifra Cambridge-klassifiseringen [21], dårlig respons på medikamentell terapi, ingen tidligere intervensjoner, redusert livskvalitet samt DEA-seleksjon [18, 7].

Suksess for denerveringskirurgi bør defineres som at pasientene enten er fritatt fra behovet for opioider ved postoperative kontroller eller at VAS-skåren holder seg redusert med > 50 % utover en oppfølgingstid på minst 12 mnd.

Buscher et al. [24] lister opp 3 årsaker til behandlingssvikt ved splanchnicektomi: Alternative signalveier for nosisepsjon. 1) Vagusnerven er her nevnt, men betennelsen i kjertelen vil dessuten bre seg utenfor kjertelens grenser og irritere parietale vev beliggende bak pankreas; vev som medierer sine smerter via spinalnervene og ikke den sympatiske banen. Dette kan forklare de somatiske smertene enkelte har. 2) Et annet punkt er at det kroniske smertesyndromet pasienten har levd med forut for operasjonen over tid vil forårsake supraspinale forandringer og derfor *sentraliserte smerter*. 3) Til slutt skal man ikke glemme at denne operasjonen ikke fjerner selve kilden til smertene, nemlig pankreas, og at kjertelen fortsatt vil kunne skille cytokiner og interleukiner ut i blodbanen og på den måten opprettholde en form for ”humero-nevral” smertetilstand.

Årsaken til behandlingssvikt ved nevrolysebehandling kan være rent tekniske, der man ikke oppnår god nok plassering av nålen for injeksjon, men det kan nok også skyldes at det er redusert diffusjon av det nevrolytiske stoffet i den peripankreatiske fibrosen, som er dannet pga. den kroniske betennelsestilstanden. Ifølge Malick et al. [20] sin oversiktsartikkel bør nevrolyse være forbeholdt inoperable maligne sykdommer siden alkoholinjeksjon medfører fibrose, som kan vanskeliggjøre senere kirurgi. I tillegg, hvis utført ved benigne tilfeller, der forventet levetid er lengre, så må man kunne forvente regenerasjon av nerver, noe som i seg selv kan være smertefullt (nevropatiske smerter), et problem som ikke eksisterer ved splanchnicektomi. Andre kilder hevder at nevrolyse egner seg bedre for behandling av pankreascancer, mens ganglionblokade kan være et alternativ for pasienter med pankreatitt som trenger kortsiktig smertelindring [22, 8]. Derimot er fordelen med nevrolyse at den kan igangsettes i et tidligere stadium og at den er mer kostnadsbesparende, da man i samme seanse kan ta biopsi og gjøre FNA.

4- 5. Konklusjon:

I påvente av randomiserte studier må denerveringskirurgi anses for å være et lite invasivt inngrep med liten morbiditet som hos nøye selekterte pasientgrupper, der medikamentell behandling har sviktet, kan ta sikte på å gi langvarig smertelindring. Palliasjon av disse pasientene er assosiert med vektoppgang, gjenoppstart av arbeid og forbedret livskvalitet. Pasientene bør dog forut for operasjonen gjøres klar over at effekten hos en betydelig andel av dem vil bli kortvarig og at kirurgi med tiden kan bli aktuelt.

Ordliste

| | |
|--|---|
| Børstecytologi | Med bruk av små koster skraper man med seg deler av et vev. Kan gjøres endoskopisk. Da dette gir et <i>histologisk</i> bilde av vevet, så er <i>børstebiopsi</i> en riktigere betegnelse. |
| Burn- out teorien | Teorien om at kronisk pankreatitt er en selvlimiterende tilstand. Dette vil, avhengig av tilgrunnliggende årsak (og avhengig av hvilke kilder man forholder seg til), kunne ta alt fra fire til 30 år. |
| Cambridge- klassifisering av kronisk pankreatitt | En ofte brukt klassifisering av kronisk pankreatitt som baserer seg på Røntgenologiske funn. Man beskriver da hovedgangen, sidegrener og gallegangen, samt at man ser etter parenkymale fortetninger (<i>opacities</i>) og kaviteter i kjertelen for å gradere funnene fra <i>milde</i> til <i>markerte</i> (fem ledd). |
| Child- prosedyren | 80-95 % distal reseksjon av pankreas. Er beheftet med stor risiko for abscessdannelser i restvevet samt at pasienten utvikler diabetes umiddelbart postoperativt, og prosedyren er derfor lite brukt som behandling ved en benign tilstand som kronisk pankreatitt. Førstnevnte komplikasjon skyldes sannsynligvis at man ikke anastomoserer kjerten til en Roux-en-Y loop og derfor ikke får drenert restvevet godt nok. |
| CPHR | <i>Central Pancreatic Head Resection</i> – også kalt Berne-teknikken, er en hybrid av Beger og Frey og anses for å være teknisk enklere enn Beger samtidig som den etterstreber lavere residivrisiko av smerter enn det man oppnår med Frey (side 18, 24). |
| DEA | <i>Differensial Epidural Analgesia</i> – undersøkelsesmetode som har til hensikt å selektere frem de pasientene hvis smertesyndrom kun skyldes sympatikusledet nocisepsjon (side 28). |
| DPPHR | <i>Duodenum Preserving Pancreatic Head Resection</i> – også kalt Beger- prosedyren (side 17). |
| Enteroinsulinaksen | En teori som fokuserer på duodenum som et <i>endokrint organ</i> og som brukes som argument for å bevare denne delen GI-traktus ved reseksjonskirurgi (side 19). |
| EORTC-QLQ-C30 spørreskjema | <i>European Organisation of Research and Treatment of Cancer</i> spørreskjema – et anerkjent spørreskjema for å kartlegge pasientens livskvalitet. |
| ESWL | <i>Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy</i> – transkutan sjokkbølgeterapi for å knuse steiner (side 13). |
| EUS | <i>Endoscopic Ultra-Sound</i> |

| | |
|--|--|
| FNA | <i>Finnålsaspirasjon</i> – utsugning av celler med tynn nål. Dette gir et <i>cytologisk</i> bilde av vevet man undersøker. |
| Gallestenspankreatitt | Vanlig årsak til <i>akutt</i> pankreatitt (40 %), men en sjelden årsak til <i>kronisk</i> pankreatitt, og ses da gjerne som en komplikasjon til en alvorlig, akutt betennelse. |
| Ganglionblokk/nevrolyse | Har til hensikt å hemme smerteimpulsene fra pankreas ved å injisere steroider/lokalanestesi i området for cøliakuspleksusen. Når alkohol benyttes som injeksjonsmiddel, er hensikten å destruere pleksusen, og teknikken kalles da <i>nevrolyse</i> (side 28). |
| Hypersekresjonsmodellen | Også kalt <i>primær intraduktal obstruksjon</i> . Beskriver patogenesen for kronisk pankreatitt som en tilstand enkelte er disponert for og som ikke følger <i>akutte</i> pankreatitter (side 5). |
| Izbicki- smerteskår | Gir et helhetlig bilde av pasientens smertetilstand og inkorporerer VAS- skår, smerteanfallenes hyppighet, medikamentbruk og pasientens yrkessituasjon. (side 20). |
| Lithostatine | Tidligere kalt <i>pancreatic stone protein</i> (PSP) og er et viktig ledd i <i>hypersekresjonsmodellen</i> . |
| LR-LPJ | <i>Local Resection Longitudinal Pancreatojejunostomy</i> - også kalt Frey- prosedyren. Består både av reseksjon og kirurgisk drenasje og kalles derfor også ”utvidet drenasje” (side 17). |
| Marseille- klassifisering av kronisk pankreatitt | Klassifiserer pankreatitter som én av fire former ut ifra de histologiske forandringene disse gir, med bl. a. fibrosering og kalsifisering av kjertelen (side 5). |
| Minimal change kronisk pankreatitt | Betegner klinikk forenlig med kronisk pankreatitt, men der man, ut ifra Cambridge- klassifiseringen, ikke har noen funn forenlig med tilstanden. |
| MPD | <i>Main Pancreatic Duct</i> – hovedgangen. |
| Nekrose- fibrose modellen | Beskriver patogenesen for kronisk pankreatitt som en tilstand som følger residiverende, alvorlige akutte pankreatitter. |
| Nevrolyse | Se <i>ganglionblokk/nevrolyse</i> . |
| Pacemaker- teorien | Fokuserer på caput pancreatis og nødvendigheten av å rette den kirurgiske behandlingen mot denne for å behandle smertesyndromet ved kronisk pankreatitt (side 18). |
| Partington-Rochelle- prosedyren | Pankreatikojejunostomi, side-til-side anastomose der man bevarer milten (side 16). |
| PPPD/PPPP | <i>Pylorus Preserving Pancreaticoduodenectomy</i> – også kalt Longmire- Traverso teknikken og skiller seg fra den konvensjonelle proksimale pankreatektomien (Whipples) ved at man bevarer pylorus med de første par centimeterne av duodenum (side 16). |

| | |
|----------------------|--|
| Puestow- prosedyren | Distal pankreatektomi og side-til-side pankreatikojunostomi, der man også fjerner milten (side 16). |
| Santorinigangen | Pankreaskjertelens andre utførselsgang, også kalt bi-gangen. Har som regel en egen utførsel til duodenum. |
| Splanchnicektomi | Reseksjon av nervus splanchnicus (side 28). |
| Stellatceller | Beskrevet av enkelte kilder som viktige celler i fibroseringen av kjertelen ved kronisk pankreatitt (side 7). Hvorvidt dette kun er spesialiserte <i>fibroblaster</i> er ikke utredet eller omtalt. |
| V-formet eksisjon | En operasjonsteknikk som tar sikte på å lage en utvidet pankreasgang der man mistenker at en trang og lite ettergivelig hovedgang samt sidegrener kan være årsaken til pasientens smerter (side 24). |
| VAS- skår | <i>Visual Analogue Scale</i> - en smerteskår der pasienten selv graderer smertene sine på en skala fra 0 til 10, der 0 betyr ingen smerter. |
| Warren- prosedyren | Også kalt <i>splenopancreatic flap</i> . En form for denervering av pankreas der man reseserer caput og frigjør kjertelen fra miltkarene og SMA og løfter kjertelen fra dens retroperitoneale tilheftinger. Grunnet prosedyrens vanskelighetsgrad og lave suksessrate er den lite brukt i dag. |
| Whipples- prosedyren | Proksimal pankreatoduodenektomi med cholecystektomi (side 16). |
| Wirsung- gangen | Pankreaskjertelens hovedgang, som munner ut i duodenum via papilla Vater. |

Litteraturliste

Kilder skrevet med uthevet skrift er ikke studert, da disse er verken tilgjengelige via PubMed eller noen av universitetsbibliotekene. De er likevel tatt med da man mener de er med på å utgjøre grunnmuren i den videre forskningen som er gjort på området.

Introduksjon

1. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Peros G. Mechanisms and natural history of pain in chronic pancreatitis: a surgical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 689-99.
2. Friess H, Shrikhande S, Shrikhande M, et al. Neural alterations in surgical stage chronic pancreatitis are independent of the underlying aetiology. *Gut* 2002; 50: 682-6.
3. Axon ATR, Classen M, Cotton PB et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984; 25: 1107-12
4. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 756-9.
5. Rubin E, Rbuin R. In Rubin`s pathology: clinicopathologic foundations of medicine, 4th edition. Rubin E, Gorstein F, Rubin R, et al (edi).USA: Lippincott Williams & Wilkins 2005, pp 816-7.
6. **Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1481-7.**
7. Layer P, DiMagno EP. Early and late onset in idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis: different clinical courses. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 847-60.
8. Lankisch PG, Seidensticker F, Lohr-Happe A, et al. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995; 10: 338-41.
9. Ammann RW. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis. *Intern Med* 2001; 40: 368- 75.
10. Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis.

Gut 1994; 35: 552-6.

11. Apte MV, Wilson JS. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17: 593-612.
12. Sidhu AA, Tandon RK. The pathogenesis of chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 1995; 71: 67-70.
13. Walsh TN, Rode J, Theis BA. Minimal change chronic pancreatitis. *Gut* 1992; 33:1566-71.

Endoterapi - en god start

1. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, et al. A prospektive, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003; 35: 553-8.
2. Cahen DL, Gouma DJ, Rauws EA, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Eng J Med* 2007; 356: 676-83.
3. Farnbacher MJ, Mühldorfer S, Wehler S, et al. Interventional endoscopic therapy in chronic pancreatitis including temporary stenting: a definitive treatment? *Scand J Gastroent* 2006; 41: 111-7.
4. Tringali A, Boskoski I, Costamagna G. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 145-65.
5. Costamagna G, Bulajic M, Tringali A, et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. *Endoscopy* 2006; 38: 254-9.
6. Kowalczyk LM, Draganov PV. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis: technical success, clinical outcomes, and complications. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 111-8.
7. Gachago C, Draganov PV. Pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3137-48.
8. Domonceau JM, Costammagna G, Tringali A, et al. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomised controlled trial. *Gut* 2007; 56: 545-52.

9. Guda NM, Partington S, Freeman ML. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis. *J Pancreas* 2005; 6: 6-12.
10. Foredrag ved Dr. Hazey JW ved den årlige konferansen til *Am Coll Surg*, 2008
11. Foredrag ved Dr. Traverso ved den årlige konferansen til *Am Coll Surg*, 2008

Kirurgiske alternativer - finnes det skånsom kirurgi?

1. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC et al. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 228: 771-9.
2. Strate T, Bachmann K, Busch P, Mann O et al. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis: long-term results of a randomized trial. *Gastroenterology* 2008; 134: 1406-11.
3. Izbicki JR, Bloechle C, Knoefel WT et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: a prospective, randomized trial. *Ann Surg* 1995; 221: 350-8.
4. Strate T, Taherpour Z, Bloechle C et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the Beger and Frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2005; 241: 591-8.
5. Büchler MW, Friess H, Müller MW et al. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am J Surg* 1995; 169: 65-70.
6. Müller MW, Friess H, Martin DJ et al. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis. *Br J Surg* 2008; 95: 350-6.
7. Farkas G, Leindler L, Darczi M et al. Prospective randomized comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 338-42.
8. Köninger J, Seiler CM, Sauerland S et al. Duodenum-preserving pancreatic head resection--a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification. *Surgery* 2008; 143: 490-8.
9. Izbicki JR, Bloechle C, Broering DC et al. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 228: 771-9.
10. Yekebas EF, Bogoevski D, Honarpisheh Human et al. Long-term follow-up in small duct chronic pancreatitis: A plea for extended drainage by "V-shaped excision" of the anterior aspect of the pancreas. *Ann Surg* 2006; 244: 940-8.
11. Devière J, Bell RH, Beger HG et al. Treatment of chronic pancreatitis with endotherapy or surgery: critical review of randomized control trials. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 640-4.
12. Izbicki JR, Strate TG, Yekebas EF, et al. In Shackelford's surgery of the alimentary tract, 6th edition. Yeo CJ, et al (edi). China: *Saunders* 2006, pp 1310-21.
13. Williamson RCN, Shankar A. In General Surgical Operations, 2nd edition. Kirk RM, et al (edi). China: *Churchill Livingstone* 2006, pp 316-43.
14. Traverso LW, Longmire WP. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1980; 192: 306-10.
15. Beger HG, Krautzberger W, Bittner R et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 1985; 97: 467-73.
16. Frey CF, Smith GJ. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2: 701-7.
17. Axon ATR, Classen M, Cotton PB et al.

- Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984; 25: 1107-12
18. Foredrag ved Dr. Traverso ved den årlige konferansen til *Am Coll Surg*, 2008.
 19. Beger HG, Schlosser W, Friess HM et al. Duodenum-preserving head resection in chronic pancreatitis changes the natural course of the disease: a single-center 26 year experience. *Ann Surg* 1999; 230: 512-9.
 20. Markowitz JS, Rattner DW, Warshaw AL. Failure of symptomatic relief after pancreaticojejunal decompression for chronic pancreatitis. *Arch Surg* 1994; 129: 374-80.
 21. Adams DB, Ford MC, Anderson MC. Outcome after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1994; 219: 481-7.
 22. Müller MW, Friess H, Leitzbach S et al. Perioperative and follow-up results after central pancreatic head resection (Berne technique) in a consecutive series of patients with chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2008; 196: 364-72.
 23. Müller MW, Friess H, Beger HG et al. Gastric emptying following pylorus-preserving Whipple and duodenum-preserving pancreatic head resection in patients with chronic pancreatitis. *Surgery*; 1997; 173: 257-63.
 24. Bittner R, Butters M, Büchler M et al. Glucose homeostasis and endocrine pancreatic function in patients with chronic pancreatitis before and after surgical therapy. *Pancreas* 1994; 9: 47-53.
 25. Miyakawa S, Hayakawa M, Horiguchi A et al. Estimation of fat absorption with the ¹³C-Trioctanoïn breath test after pancreatoduodenectomy or pancreatic head resection. *World J Surg* 1996; 20: 1024-29.
 26. Izbicki JR, Yekebas EF, Strate T et al. Extrahepatic portal hypertension in chronic pancreatitis: an old problem revisited. *Ann Surg* 2002; 236: 82-9.
 27. Greenhalgh T. How to read a paper. Wales: *BMJ Books* 2001 pp 59-76.
 28. Shires TG, Warren DW, Millikan WJ et al. Denervated splenopancreatic flap for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1986; 203: 568-73.
 29. Frey CF, Charles CG, Fry W. Pancreatectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1976; 184: 403-13.
 30. Frey CF, Mayer KL. Comparison of local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) and duodenum-preserving resection of the pancreatic head (Beger procedure). *World J Surg* 2003; 27: 1217-30.

Denervering - for de få

1. Walsh TN, Rode J, Theis BA. Minimal change chronic pancreatitis. *Gut* 1992; 33:1566-71.
2. Mallet-Guy PA. Late and very late results of resections of the nervous system in the treatment of chronic relapsing pancreatitis. *Am J Surg* 1983; 145: 234-8.
3. Brodal P. Sentralnervesystemet. Norway: *Universitetsforlaget* 2001, pp 489-92
4. Drake RL, et al. Gray's anatomy for students. Canada: *Churchill Livingstone* 2005, pp 197-9.
5. Bradley EL, Bem J. Nerve blocks and neuroablative surgery for chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27: 1241-8.
6. **Cuschieri A, Shimi SM, Crosthwaite G et al. Bilateral endoscopic splanchnicectomy through a posterior thoracoscopic approach. *J R Coll Surg Edinb* 1994; 39: 44-7.**
7. Howard TJ, Swofford JB, Wagner DL et al. Quality of life after bilateral thoracoscopic splanchnicectomy: long-term evaluation in patients with chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2002; 6: 845-54.
8. Michaels AJ, Draganov PV. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3575-80.
9. Levy MJ, Topazian MD, Wiersema MJ et

- al. Initial evaluation of the efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided direct Ganglia neurolysis and block. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 98-103.
10. Gress F, Schmitt C, Sherman S et al. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am J Gastroen* 1999; 94: 900-5.
11. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML et al. EUS-Guided celiac plexus neurolysis for pain due to chronic pancreatitis or pancreatic cancer pain: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2009.
12. Worsey J, Fersion PF, Keenan RJ et al. Thoracoscopic pancreatic denervation for pain control in irresectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 1993; 80: 1051-2.
13. Ihse I, Zoucas E, Gyllstedt E et al. Bilateral thoracoscopic splanchnicectomy: effects on pancreatic pain and function. *Ann Surg* 1999; 230: 785-90.
14. Bradley EL, Reynhout JA, Peer GL. Thoracoscopic splanchnicectomy for "small duct" chronic pancreatitis: Case selection by differensial epidural analgesia. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 88-94.
15. Maher JW, Johlin FC, Heitshusen D. Long-term follow-up of thoracoscopic splanchnicectomy for chronic pancreatitis pain. *Surg Endosc* 2001; 15: 706-9.
16. Buscher HCJL, Jansen JBM, van Dongen R et al. Long-term results of bilateral thoracoscopic splanchnicectomy in patients with chronic pancreatitis. *British J Surg* 2002; 89: 158-62.
17. Buscher HCJL, Schipper EE, Wilder-Smith OHG et al. Limited effect of thoracoscopic splanchnicectomy in the treatment of severe chronic pancreatitis pain: a prospective long-term analysis of 75 cases. *Surgery* 2008; 143: 715-22.
18. Baghdadi S, Abbas MH, Albouz F et al. Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2008; 22: 580-8.
19. Basinski A, Stefaniak T, Vingerhoets AD. Effect of NCPB and VSPL on pain and quality of life in chronic pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5010-14.
20. Malick KJ, McGrath KM. Endoscopic ultrasound-guided injection: a close look at celiac plexus block and celiac plexus neurolysis. *Gastroenterol Nurs* 2003; 26: 159-163.
21. Axon ATR, Classen M, Cotton PB et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut* 1984; 25: 1107-12.
22. Collins D, Penman I, Mishra G, Draganov P. EUS-guided celiac block and neurolysis. *Endoscopy* 2006; 38: 935-9.
23. Sahai AV, Lemelin V, Lam E et al. Central vs. bilateral endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block or neurolysis: a comparative study of short-term effectiveness. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 326-9.
24. Buscher HC, van Goor H, Wilder-Smith OH. Effect of thoracoscopic splanchnic denervation on pain processing in chronic pancreatitis patients. *Eur J Pain* 2007; 11: 437-43.
25. Fields S. Retrocruar splanchnic nerve alcohol neurolysis with a CT-guided anterior transaortic approach. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 157-60.